

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 242

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE.
Etude Anatomo-clinique de 10 observations
dont trois cas avec image radiologique
en grelot par sequestre.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 20 Juin 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy VERNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 27 Janvier 1950

à LYON 6° (Rhône)

29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0007

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° 242

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE.

**Etude Anatomo-clinique de 10 observations
dont trois cas avec image radiologique
en grelot par sequestre.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy VERNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 27 Janvier 1950

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITY OF LEIDEN
- LIBRARY -
U. S. R. ALBERT LAMM

1954-1955

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE
Étude anatomoclinique de 35 observations
dont trois cas avec image radiologique
en grêle sur radiogramme



THÈSE

présentée

à l'Université de Leiden - 1954

et soutenue publiquement le 20 juin 1955

par le docteur en Médecine

1955

GUY VERNET

docteur en Médecine

né le 21 janvier 1925

à Lyon (France)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	
GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse:

- président: professeur R.Touraine
- assesseurs: professeur L. Revol
professeur J.P. Garin
docteur R. Loire M.C.A.

A ma femme,

A François et Caroline,

A nos deux familles,

A tous nos amis.

A notre président de thèse le Professeur R. TOURAINE :

Nous avons passé dans son service un semestre plein d'enseignements et nous avons apprécié l'ambiance de travail chaleureuse qu'il a su y créer.

Il a bien voulu nous confier ce sujet de travail qui lui tenait à coeur.

Aux autres membres de notre jury :

le Professeur L. REVOL,
le Professeur J.P. GARIN,
le Docteur R. LOIRE,

Nous les remercions pour leur accueil bienveillant et pour les précieux conseils qu'ils nous ont donnés.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX :

- Stages d'étudiant hospitalier :

- . Pr R. FRANCOIS, Dr M. HERMIER
- . Pr J. FRANCILLON, Pr Y. ROCHET, Dr J. VIGNAL
- . Pr P. GGINARD, Dr A. BOUCHET
- . Pr L. ROCHE
- . Pr M. DEVIC, Pr G. AIMARD
- . Pr A. GONIN, Pr J. DELAYE

- Internat :

- . Pr G. DESPIERRES, Dr R. LEVRAT
- . Pr J. BOURRET
- . Dr J.P. CHAZALETTE
- . Pr J. BRUN, Pr M. PERRIN-FAYOLLE
- . Pr D. COLOMB
- . Pr A. GARDE, Pr B. FRANCOIS
- . Pr R. TOURAINE, Dr J.P. BERNARD
- . Pr R. BRETTE
- . Pr P. GALY, Pr J. BRUNE
- . Pr J.J. VIALA

A ceux qui nous ont aidé au cours de ce travail :

- . Pr FAVRE-GILLY
- . Pr F. LESEROS
- . Dr F. BERGER
- . Dr B. COIFFIER
- . Dr F. NATALI
- . Dr REBAUD
- . Dr DESPEIGNES.
- . Dr R. RICU

Nous remercions le Professeur P. GALY et le
Professeur J. BRUNE de nous avoir confié les observa-
tions de leurs malades.

C H A P I T R E I

-x-x-x-x-x-x-x-x-x-

I N T R O D U C T I O N

1° / RAPPEL MYCOLOGIQUE

Les aspergillus sont des champignons filamenteux, connus depuis le XVIIIe siècle (MICHELI), qui les a ainsi nommés parce que leur organe reproducteur (conidiophore ou tête fertile) ressemble à un goupillon.

Leur caractère filamenteux les oppose aux champignons levuriformes, bien qu'un certain dimorphisme soit possible. Ils sont par ailleurs ramifiés avec des enbranchements à angle aigu, et cloisonnés. Leur reproduction en général asexuée les fait classer dans les "fungi imperfecti", mais d'autres auteurs les classent parmi les ascomycètes (sexués).

Ce sont des moisissures ubiquitaires, se trouvant essentiellement sur les matières végétales en décomposition (foin, bois et graines moisies, fibres végétales, etc...). Leurs spores se trouvent dans l'air ambiant en toutes saisons, surtout à l'extérieur (HUGUES) et certains en ont trouvé dans l'air des hôpitaux. Dans la région lyonnaise, les travaux de E. GUEHO et R. TOURAINE ont montré la présence constante de spores de diverses espèces d'aspergillus dans l'atmosphère. Elles représentaient 2 à 3 % des comptes de spores, avec une légère recrudescence hivernale. A.glaucus était l'espèce la plus fréquemment rencontrée. Les animaux sont souvent parasités, surtout les oiseaux, avec atteinte pulmonaire et générale possible.

Ce sont des organismes complexes. A.fumigatus a été le mieux étudié. Il élabore une ou plusieurs endotoxines aux propriétés hémolytiques, fibrinolytiques, protéolytiques et nécrosantes (HENRICI, CAMPBELL et CLAYTON, PESLE). TILDEN et RAU l'ont même partiellement purifié et ont pu préparer un immun-sérum actif. Par ailleurs, il sécrète des antibiotiques souvent très toxiques : fumigatine, acide helvolique, gliotoxine, fumagilline (RAPER et FENELL). Il présente aussi de nombreuses activités enzymatiques (cellulases, transaminases, etc...) dont certaines sont utilisées dans l'industrie des fermentations.

La morphologie des têtes fertiles et la coloration des colonies permettent de distinguer 132 espèces et 18 variétés à l'intérieur du genre aspergillus (RAPER et FENELL). Chez l'homme on rencontre par ordre de fréquence : A.fumigatus, A.nidulans, A.niger A.flavus (GENTILINI-GAXOTTE). Des cas isolés ont été décrits pour d'autres espèces.

2° / CLASSIFICATION ACTUELLE DE L'ASPERGILLOSE RESPIRATOIRE

a) De nombreuses classifications ont été proposées et de nombreuses discussions ont eu lieu à ce sujet.

C'est grâce aux travaux cliniques et immunologiques (PEPYS, HINSON, GERNEZ-RIEUX et VOISIN, MOLINA) que l'on a pu préciser les relations entre le champignon et l'hôte et proposer une classification sur laquelle pratiquement tous les auteurs sont d'accord (GENTILINI-GAXOTTE, PERDRIX, GERNEZ-RIEUX, KENNEDY, CAMPBELL-CLAYTON, MOLINA) :

- On peut mettre à part l'asthme aspergillaire par allergie immédiate (Ig E) survenant chez un atopique et rarement individualisé à cause d'une polysensibilisation fréquente. Il en est de même des rares granulomatoses allergiques à aspergillus décrites par Pasteur VALLERY-RADOT et GIROUD chez les pelletiers de grains et dues à une allergie de type III à précipitines (Ig G). Dans les deux cas, il s'agit de manifestations immunologiques au contact des spores, sans que le mycélium se développe forcément dans l'organisme.

- La forme la plus fréquente est l'aspergillome intracavitaire, véritable truffe mycélienne, peu vivace, développée dans une cavité préformée par une autre maladie pulmonaire, dans laquelle se trouveraient des conditions immunologiques locales favorables (absence de macrophages?). Certains auteurs (CONANT) le nomment forme saprophytique par opposition à la forme infectieuse. Cette distinction est discutée par d'autres (ORIE). Cette colonisation n'est en effet pas toujours exempte de troubles cliniques (hémorragies, phénomènes allergiques associés) et immunologiques (présence presque constante de précipitines).

- L'aspergillose bronchique est soit infectieuse pure (forme pseudo-membraneuse, forme obstructive) soit avec une participation allergique chez un atopique et c'est l'aspergillose allergique ou maladie de Hinson associant une bronchite aspergillaire, un asthme aspergillaire (Ig E) et des infiltrats labiles éosinophiles (Ig G). Il s'agit donc d'une allergie de type I + III et le tableau peut aboutir à la formation de broncheectasies.

- Enfin l'aspergillose parenchymateuse invasive que nous allons détailler plus loin et qui n'est parfois que l'une des localisations (souvent initiale) d'une aspergillose disséminée.

En conclusion on peut constater que ces différentes formes d'aspergillose sont bien distinctes, mais comme nous le verrons il peut exister des formes de passage entre certains tableaux cliniques et l'aspergillose invasive.

b) Une autre approche du problème est de discuter de la nature primitive ou secondaire de l'aspergillose. Cette distinction est à la base de la classification de FINEGOLD, mais d'autres auteurs comme SEABURY la rejettent.

En fait il paraît actuellement évident que la majorité des atteintes aspergillaires sont secondaires à une maladie locale ou générale, ou à sa thérapeutique.

- L'aspergillome comme on l'a vu survient sur une cavité séquellaire, voire des broncheectasies, mais l'aspergillome broncheectasiant de MONOD n'est plus admis.

- L'aspergillose parenchymateuse est en général une infection dite "opportuniste" chez un hôte aux défenses altérées (maladies malignes, immunodéprimés, etc...).

- Les cas de formes primitives (le plus souvent chroniques) sont rarement rapportées (cf clinique) et on s'interroge toujours sur la nature exacte des observations de DIEULAFOY et RENON à la fin du XIXe siècle, qui ont décrit une forme chronique pseudo-tuberculeuse. Elle survenait apparemment par contamination professionnelle chez des gaveurs de pigeons et des peigneurs de cheveux (utilisant de la farine plus ou moins moisie).

3° / DEFINITION ET SYNONYMES DE L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE :

Cette dénomination, empruntée aux anglo-saxons se définit d'un point de vue anatomopathologique par la pénétration du mycélium dans des tissus précédemment viables (BENNETT 1973) , c'est à dire dans l'appareil respiratoire : les alvéoles et leurs parois, les parois bronchiques et vasculaires.

Ces divers éléments sont atteints de façon variable et la réaction inflammatoire est elle aussi variable (SPENCER).

- LAHOURCADE parle d'aspergillose profonde (franchissement des barrières muqueuses) par opposition aux aspergilloses superficielles dont l'aspergillome ("aspergillose superficielle en masse").

- Le terme d'aspergillose nécrotique (KENNEDY) se justifie, car la nécrose est pratiquement constante.

La critique qu'on peut apporter aux termes invasif et nécrotique est que ce sont des termes anatomiques couramment employés parce que le diagnostic est souvent autopsique. Si l'on prétend faire un diagnostic du vivant du malade, il semble aussi logique de parler de :

- aspergillose bronchopulmonaire aiguë (DE KOSTER)
- aspergillose intraparenchymateuse (BROCARD).

Alors que le terme d'aspergillose pulmonaire diffuse (VOISIN) ne recouvre pas tous les cas rencontrés. Il en est de même pour le terme d'aspergillose pneumonique (ROEGEL).

CHAPITRE II

-X-X-X-X-X-X-X-X-

EXPOSE DES OBSERVATIONS

1° / 4 CAS D'ASPERGILLOSE INVASIVE RENCONTRES EN PNEUMOLOGIE

OBSERVATION 1

Monsieur BIE... Etienne, 74 ans, ancien fondeur, entre fin décembre 1964 dans le service de pneumologie du Pr OLLAGNIER pour bilan d'une dyspnée avec fièvre au-dessus de 38° depuis un mois, et baisse de l'état général.

Dans les antécédents, on note un éthylisme et un tabagisme importants avec bronchite chronique ancienne. D'autre part il a été gastrectomisé pour ulcère en 1938.

A l'entrée dans le service, il présente des signes d'encombrement bronchique diffus et une fièvre à 39°5.

La radiographie montre une condensation mal systématisée du sommet gauche. Les bacilloscopies directes sont négatives.

Cette fièvre va résister à 12 jours d'un traitement antibiotique puissant (pénicillines + cyclines).

De plus, la lésion pulmonaire s'étend radiologiquement et s'excave. Un volumineux séquestre apparaît en son sein (cliché 1).

Le malade est alors mis à un traitement antibacillaire triple, qui sera lui aussi totalement inefficace. L'image va encore s'étendre avec une condensation hétérogène de tout le lobe supérieur gauche.

Malgré la mise en oeuvre d'un autre traitement antibiotique et corticoïde, le malade décède au 34e jour de son hospitalisation dans un tableau de cachexie fébrile.

Du point de vue biologique on a pu noter au cours de l'évolution une VS élevée, une hyperleucocytose à 18 500/mm³ et la présence d'un entérocoque à plusieurs reprises dans les crachats, mais aussi dans le prélèvement pulmonaire autopsique.

A l'autopsie, le poumon gauche est difficile à décoller. Au sein d'une hépatisation chronique du culmen, est creusée une vaste cavité dans laquelle se trouve une grosse masse noirâtre

d'aspect nécrotique. Elle est encore rattachée au reste du poumon par quelques minces travées (cliché 2).

L'ouverture de l'artère pulmonaire du lobe supérieur montre la présence d'un caillot adhérent qui se poursuit dans un rameau segmentaire. Celui-ci aboutit justement dans le pilier qui rattache l'escarre à la paroi cavitaire.

Le reste de l'examen autopsique était normal.

L'examen histologique (Pr TOURAINE) montre des aspects typiques de pneumonie hyperplasique, avec au sein de l'escarre centrale faite de tissu pulmonaire nécrosé, des flots de feutrage mycélien.

Dans une bronche on note la présence de têtes fertiles aspergillaires.

L'artère thrombosée est entourée de tissu pulmonaire infiltré de mycélium, mais elle n'est pas envahie par celui-ci.

En conclusion, chez ce sujet fragilisé par ses antécédents pathologiques et toxiques, on peut discuter les diagnostics d'infarctus pulmonaire surinfecté ou de pneumopathie bactérienne à entérocoque compliquée de thrombose pulmonaire et d'infarctissement.

Toutefois à la lumière de nos autres observations, l'origine aspergillaire primitive nous semble probable dans ce tableau, où la fièvre a totalement résisté aux antibiotiques.

OBSERVATION 2

Monsieur MIR... Dominique, 44 ans, agent commercial, entre le 25 mars 1977 dans le service de pneumologie du Professeur TOURAINE pour bilan d'une fièvre élevée (entre 38° et 40°) durant depuis 3 semaines, avec toux et expectoration purulente, puis hémoptoïque et purulente.

Le malade présente une spondylarthrite ankylosante connue depuis 14 ans, très invalidante du point de vue articulaire et respiratoire, avec baisse de l'état général depuis 1 an dans les suites d'une uvéite traitée transitoirement par les corticoïdes.

Par ailleurs, il présente un terrain allergique, un tabagisme et des bronchites hivernales parfois sévères, sans bronchite chronique vraie.

Sur les radiographies antérieures, on notait en 1969 un comblement du cul-de-sac pleural gauche (cliché abdominal haut) et en 1973, une pachypleurite gauche et un épaissement pleural droit moins important (4 mm environ) mais des sommets normaux.

Le malade prenait 200 mg par jour de PHENYLBUTAZONE depuis 5 ans.

Dans les 3 semaines précédentes, il avait reçu des cyclines et de l'ERYTHROMYCINE sans effet sur la fièvre.

A l'entrée dans le service, l'état général est précaire, la température à 38°5 et les hémoptysies sont modérées mais fréquentes.

La radiographie montre une rétraction importante du lobe supérieur gauche, qui est condensé de manière hétérogène avec plusieurs petites excavations sur les tomographies.

Les aspects pleuraux sont identiques à ceux de 1973.

Au sommet droit on note de petites opacités hétérogènes sous-pleurales qui étaient absentes auparavant.

Du point de vue biologique, la VS est à 50 % et l'héogramme montre une leucocytose à 20 000 avec polynucléose à 92 %. Il

existe aussi une certaine hypochromie et une hyperplaquettose à 540 000.

Les cultures de crachats ne montrent pas de germe prédominant. Par contre elles seront positives 3 fois pour Aspergillus niger à partir du 28 mars et 4 fois pour candida albicans.

La sérologie aspergillaire du 1er avril est à 1 arc pour A.fumigatus en immunodiffusion (test non pratiqué pour A? niger) et l'immunofluorescence est à 1/80.

Le 5 avril l'immunoélectrophorèse montre 2 arcs pour A. flavus et A.niger.

A la même date, la sérologie du candida albicans est négative.

A noter que le groupage HLA montre l'antigène B 27.

Malgré ces résultats mycologiques, qui ont fait surtout penser à une greffe aspergillaire banale, le malade sera mis à un traitement antibiotique à large spectre pendant 12 jours sans effet, puis à un traitement antibacillaire triple, qui sera aussi inefficace.

La radiographie montre alors une augmentation de l'excavation et une condensation de tout le lobe supérieur gauche.

Le malade décède d'hémoptysie grave, 18 jours après son entrée dans le service alors qu'il restait très fébrile.

L'autopsie montre des adhérences pleurales très importantes. Il existe une pachypleurite bilatérale d'un centimètre d'épaisseur à la base gauche et plus mince à droite.

Le lobe supérieur gauche est le siège d'une fibrose dense avec rétraction, et est creusé d'une vaste cavité à paroi épaisse. Celle-ci est infectée et congestive, avec une énorme masse noirâtre libre dans la cavité.

Le lobe inférieur gauche est aussi densifié, mais à un moindre degré.

Il existe une grosse adénopathie inflammatoire du hile.

Le sommet droit est un peu fibreux avec quelques bulles d'emphysème.

L'examen microscopique (Pr TOURAINE) montre au niveau de la paroi cavitaire un tissu de granulation avec une fibrose dense et épaisse.

Le reste du poumon gauche présente une alvéolite avec début d'organisation fibreuse.

La masse prélevée dans la cavité est faite d'îlots de tissu pulmonaire et de larges bandes de sclérose plus ou moins nécrotiques. Entre ces bandes de tissu nécrotique, on trouve de gros îlots de formations mycotiques, faites d'un feutrage de filaments mycéliens avec de nombreuses têtes de fructification et des amas de spores noirâtres.

La coloration des spores et la forme des têtes sont très caractéristiques d'A. niger (cliché 6).

Les fragments du poumon droit montre un oedème alvéolaire par places, des îlots de fibrose des cloisons et des îlots bronchopneumoniques.

Les cultures de la masse intracavitaire seront positives pour A. niger et C.albicans.

En conclusion ce sujet atteint d'une spondylarthrite ankylosante sévère avec baisse de l'état général a présenté une pneumopathie nécrotique escarrifiée, d'origine mycélienne mixte (A.niger + C.albicans).

Il n'existait pas auparavant de fibrose apicale comme on a pu en voir dans la spondylarthrite.

Par ailleurs, il prenait depuis longtemps de la PHENYLBU-TAZONE.

L'évolution a été rapide en 35 jours environ, sans qu'on ait entrepris de traitement antifongique.

OBSERVATION 3

Monsieur CEL... Etienne, ingénieur chimiste à la retraite, entre le 27.12.1971 dans le service du Professeur GALY pour une bronchite fébrile survenant dans un contexte familial de "grippe".

Dans ses antécédents, on relève une bronchite chronique peu invalidante et une artérite des membres inférieurs.

A l'entrée dans le service, il existe une dyspnée au moindre effort, une fièvre à 39°5 et une expectoration peu abondante.

A l'auscultation on note des râles crépitants des deux bases.

La radiographie montre seulement des images floconneuses du lobe supérieur gauche.

Du point de vue biologique les leucocytes sont à 8 600 par mm³ avec 88 % de polynucléaires.

Les sérologies des virus pneumotropes et des rickettsioses reviendront négatives.

Le malade reçoit de fortes doses de corticoïdes (80 mg de SOLUMEDROL par jour) et d'antibiotiques, mais aussi des tonocardiaques.

Malgré la diminution de la fièvre le malade fait une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë mortelle au huitième jour de son hospitalisation (soit au onzième jour de la maladie).

La radiographie montrait alors une pneumopathie diffuse bilatérale prédominant à gauche (cliché 3).

L'autopsie (Pr LOIRE) montre :

- des adhérences pleurales
- un aspect hépatisé des deux poumons plus marqué au niveau du lobe supérieur gauche qui prend un aspect "en pierre ponce".

Histologiquement, on note au niveau du lobe supérieur gauche des lésions d'alvéolite fibrinoleucocytaire avec présence de polynucléaires souvent nécrotiques. Les cloisons interalvéolaires sont souvent détruites.

Surtout il existe de grandes quantités de mycélium, évoquant un aspergillus et siégeant soit dans les alvéoles, soit dans les exsudats intrabronchiques.

Il se développe en véritables "buissons" bien colorés par argentation (cliché 7).

Un autre prélèvement au niveau du lobe inférieur droit montre le même aspect.

En conclusion on a observé un cas de pneumopathie "fulminante" bilatérale d'origine mycotique (probablement aspergillaire) chez un bronchitique chronique.

Cet épisode est survenu dans un contexte familial grippal.

On peut donc penser que les grosses doses de corticoïdes reçues, justifiées par l'état sérieux du malade, ont accéléré la surinfection mycotique d'une virose respiratoire (probable malgré les sérologies négatives).

OBSERVATION 4

Monsieur PUV... Charles, chimiste en retraite, entre le 27.1.1972 dans le service de pneumologie (Pr GALY, Pr BRUNE) car il présente un état subfébrile trainant depuis 1 mois avec baisse de l'état général et hémoptysies d'importance moyenne.

A l'entrée, l'état général est bon et la température à 38°. L'examen clinique montre une adénopathie sus-claviculaire droite et un début de syndrome cave supérieur.

La radiographie montre un épaississement pleural du sommet droit et une petite cavité sous-jacente, à parois fines.

La biopsie du ganglion fera le diagnostic d'épithélioma peu différencié avec présence de cellules géantes par places (Pr LOIRE).

Début février, le malade fait un épisode de collapsus avec coeur pulmonaire aigu à l'ECG. On diagnostique une embolie pulmonaire sans infarctus et on commence le traitement à l'héparine en même temps qu'une chimiothérapie (ENDOXAN + 5 FLUCRO-URACIL) On y adjoint 40 mg de SOLUMEDROL par jour.

Fin février, et début mars, le malade présente un état fébrile prolongé.

Sur la radiographie, la taille de la cavité augmente rapidement et une branche de drainage apparaît.

Les leucocytes sont à 20 000/mm³ avec 95 % de polynucléaires, malgré la chimiothérapie.

La fièvre résistera au CHLORAMPHENICOL puis à un traitement antibacillaire triple, mais cédera plus tard sous GENTALLINE et AMPICILLINE (on note alors la présence d'un protéus sensible à ces antibiotiques dans les crachats). Les corticoïdes seront continués à dose plus faible.

Toutefois à la mi-mars apparaît une pneumopathie pommelée de tout le lobe supérieur droit qui gagnera bientôt le lobe inférieur.

Par ailleurs, on assiste à une évolution médiastinale du néoplasme. Le malade fera un autre phénomène de choc et décèdera

malgré une cure de CARYOLYSINE (39 mg en 10 jours).

A l'autopsie (Pr LOIRE) le poumon droit est très adhérent à la paroi.

La veine cave inférieure est comprimée par une masse tumorale médiastinale envahissant aussi la bronche lobaire supérieure droite et la paroi interauriculaire.

Le lobe supérieur droit comporte une formation cavitaire, nécrotique, cernée par un tissu blanchâtre non manifestement tumoral.

La coupe des lobes moyens et inférieurs montre une fonte purulente et nécrotique de tout le parenchyme pulmonaire.

Histologiquement existe d'abord un épithélioma malpighien différencié étendu.

La cavité nécrotique du lobe supérieur est limitée par un tissu de granulation avec coque fibreuse et très nombreuses colonies mycéliennes de type aspergillaire dans la cavité. Le parenchyme voisin est envahi par le néoplasme de façon discrète.

Le lobe inférieur montre aussi des altérations diffuses du parenchyme avec des cavités nécrotiques et de nombreuses colonies mycéliennes de même type, au sein de la nécrose.

Par ailleurs, présence d'une endocardite marastique.

En conclusion, cette observation associe un néoplasme bronchique épidermoïde étendu et une pneumopathie nécrotique terminale probablement mixte, bactérienne et mycotique.

L'évolution infectieuse grave a été favorisée par la corticothérapie et la chimiothérapie, mais la maladie cancéreuse était aussi très intensive.

On peut discuter de la nature de la cavité initiale qui correspond plus probablement à un néoplasme cavitaire qu'à une cavité aspergillaire.

2 - SIX CAS D'ASPERGILLOSE INVASIVE RENCONTRES EN HEMATOLOGIE

OBSERVATION 5

Monsieur HER... Emile, 54 ans, mécanicien, entre le 10.01.77 dans l'unité de chimiothérapie hématologique (Pr REVOL, Pr FAVRE-GILLY).

Dans ses antécédents, on note un terrain allergique (asthme et eczéma) et un éthylisme.

Début janvier, un ulcère de jambe infecté fait découvrir une pancytopénie avec hépatosplénomégalie.

Il s'agit d'une leucémie aiguë promyélocytaire qui sera traitée immédiatement par polychimiothérapie.

Le 14 janvier la température monte à 40° et on constate une pneumopathie de la base gauche alors qu'il existe un pneumocoque dans les crachats. Cet épisode est résolutif en une semaine avec plusieurs associations d'antibiotiques.

Le 25 janvier survient un violent point de côté de la base droite, suivi de pleurodynie et d'hémoptysies le lendemain.

Bien qu'il n'y ait pas de phlébite, on craint une embolie pulmonaire.

Du point de vue radiologique, on constate une petite opacité floue de la base droite et une image de même aspect, parahilaire gauche.

Le malade est peu fébrile.

Une épreuve au fibrinogène marqué ne relèvera pas de thrombose au niveau des jambes.

Malgré un traitement antibiotique, associé à des corticoïdes en raison de manifestations asthmatiques, les deux images s'accroissent très nettement sur le cliché du 29 janvier.

Par ailleurs, l'état clinique est stable et on commence à sortir de la période d'aplasie.

Le 7 février survient un pneumothorax spontané qui sera drainé et une fièvre ascendante apparaît.

Le bilan mycologique montre un A. fumigatus dans les crachats du 20.01, une immunofluorescence au 1/160 pour A.fumigatus et une électrosynérèse faiblement positive, à la même date, alors que l'immunoélectrophorèse est elle aussi positive pour A.fumigatus et A.nidulans.

On instaure alors un traitement par 1' AMPHOTERICINE B IV (110 mg en 18 jours) et ANCOTIL IV (135 g en 18 jours) avec de petites doses de corticoïdes à chaque injection d'AMPHOTERICINE.

Le 14 février la fibroscopie bronchique ramène une formation blanchâtre, cotonneuse, appendue dans une bronche. On fait le diagnostic d'aspergillose invasive sur le fragment tissulaire nécrotique prélevé. A cette date, à la radiographie, les deux images sont très nettement excavées avec des séquestres centraux et d'autres petites images arrondies des deux champs (cliché 4).

Malgré une stabilisation clinique et radiologique et la rémission hématologique, le malade décède le 27 février d'hémoptysie foudroyante, soit un mois après le début de sa maladie pulmonaire.

L'autopsie (Pr LOIRE) montre une cavité nécrotique du lobe supérieur gauche de 5,5 cm de diamètre, avec un grelot nécrotique de 3 cm de diamètre, libre dans la cavité.

A la base du lobe inférieur droit existe une condensation de type purulent.

A l'histologie, le grelot est un fragment de parenchyme pulmonaire nécrotique, colonisé par des filaments mycéliens ramifiés, de type aspergillaire.

Plusieurs veines sont thrombosées avec présence de mycélium dans les thrombus.

La paroi de la cavité est nécrotique, entourée de lésions de pneumonie chronique.

Dans le lobe inférieur gauche existent les mêmes lésions de pneumonie chronique avec de véritables abcès aspergillaires.

A noter par ailleurs une cirrhose hépatique.

En conclusion, il s'agit d'une aspergillose invasive de type nécrotique avec image radiologique en grelot bilatérale.

Elle est survenue à la phase d'aplasie médullaire d'une leucémie aiguë et a été révélée par un tableau clinique évoquant l'embolie pulmonaire.

La thérapeutique spécifique a été instaurée au 14ème jour peut-être à doses insuffisantes, et le malade est décédé d'hémoptysie grave au 30ème jour.

OBSERVATION 6

Monsieur FOU... Michel, 36 ans, agent de maîtrise, entre le 16.6.77 dans l'unité de chimiothérapie hématologique, car des hémorragies cutanéomuqueuses ont fait découvrir une leucémie aiguë promyélocytaire avec neutropénie sévère.

A l'entrée, la radiographie pulmonaire est normale, et il n'y aura pas de problème infectieux majeur pendant le premier mois, durant lequel il recevra 2 cures de polychimiothérapie et plusieurs associations d'antibiotiques.

Le 17 juillet, alors que le malade est en aplasie, survient une fièvre ascendante atteignant bientôt 40°. Le 19 juillet on constate une image infiltrative du lobe supérieur droit. On constate aussi une ulcération buccale mais les cultures mycologiques seront négatives à ce niveau.

Le malade toujours aplasique traverse alors une période d'encombrement bronchique fébrile avec hypoxie, qui s'amendera après 3 semaines d'antibiothérapie. Il reçoit aussi 87 g de FLUOROCYTOSINE IV en 12 jours et du SOLUMEDROL R. (40 mg par jour, 14 jours).

Toutefois l'image radiologique pulmonaire reste identique, mais le malade est apyrétique et sort de son aplasie.

Le 8 août on pratique une fibroscopie bronchique. L'aspect des bronches est normal, mais l'aspiration distale donne aux cultures un A. fumigatus.

A la même date, l'immunofluorescence pour ce champignon est à 1/20 (elle était négative le 17 juin) mais l'immunodiffusion est négative.

Le malade revient le 23 août. Il est apyrétique et en rémission complète de son hémopathie.

Sa lésion pulmonaire reste bien circonscrite, avec une image typique de grelot intracavitaire sur les tomographies.

Une culture de crachats confirme la présence d'A.fumigatus peu sensible aux antifongiques :

- CMI à 6,25 mcg/ml pour l'AMPHOTERICINE B
- CMI à 100 mcg/ml pour la 5 FLUOROCYTOSINE.

Par ailleurs, l'immunofluorescence a atteint 1/80 et un arc de précipitation est apparu en immunodiffusion et immunoélectrophorèse.

Un traitement par l'AMPHOTERICINE B (660 mg en 12 jours) ne modifiant pas l'aspect radiologique, une lobectomie supérieure droite est effectuée le 9.9.77

Il existe des adhérences pleurales hémorragiques en regard de la lésion. On enlève aussi par résection cunéiforme une petite lésion cavitaire du lobe inférieur droit.

Dans les suites opératoires qui seront simples, le malade reçoit 600 mg d'AMPHOTERICINE et 300 g de FLUOROCYTOSINE en 20 jours. On poursuit ensuite les cures de chimiothérapie d'entretien sans incidents.

En mars 78, il n'y a pas de problème pneumologique et l'état hématologique est satisfaisant.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce (Pr TOURAINÉ) :

- l'examen macroscopique montre une cavité de 3 cm de diamètre contenant un pus rougeâtre et un grelot de 2 cm de diamètre adhérent à la paroi sur une surface d'environ 1 centimètre carré. Ce grelot à l'aspect d'un tissu pulmonaire escarrotique.

Il n'y a pas de thrombose intravasculaire à l'incision de plusieurs vaisseaux.

L'autre petite lésion réséquée est une petite cavité à contenu purulent.

- à l'examen histologique, la paroi de la cavité du lobe supérieur droit est faite d'un tissu de granulation reposant sur un parenchyme très inflammatoire, très densifié et très fibreux avec gros épaississement des cloisons alvéolaires et des gaines périfibro-vasculaires et quelques fibromes végétants intra-alvéolaires. on ne retrouve pas de structure mycélienne à ce niveau.

Le grelot est un fragment de parenchyme alvéolaire nécrosé mais où l'on retrouve facilement les structures normales : vaisseaux, cloisons péri-lobulaires, parois alvéolaires. Les lumières alvéolaires sont remplies d'une masse amorphe (fibrine, nécrose...). Mais on est très frappé par la présence de filaments mycé-

liens très nombreux au sein de ces structures dans les alvéoles et dans les lumières vasculaires.

Il faut donc admettre qu'il ne s'agit pas d'un aspergillome de type habituel, mais d'une "aspergillose" à forme infarctoïde.

La petite cavité prélevée par ailleurs a l'aspect d'une paroi d'abcès avec grosse réaction fibreuse. Pas de structure mycélienne à ce niveau.

- la culture de la pièce sera positive pour un aspergillus, non identifié.

En conclusion, il s'agit d'une aspergillose pulmonaire nécrotique "infarctoïde", avec séquestre intracavitaire.

Elle est survenue à la phase d'aplasie d'une leucémie aiguë et on a pu obtenir une guérison chirurgicale à la faveur de la rémission hématologique, ce qui est exceptionnel.

OBSERVATION 7

Monsieur JOL... René, 57 ans, colonel en retraite, entre le 25.10.77 dans l'unité de chimiothérapie hématologique, car une asthénie progressive depuis 2 mois, associée à des phénomènes infectieux (abcès dentaires) a fait découvrir une pancytopénie, vite rattachée à une leucémie aiguë myéloïde.

Après sa première cure de polychimiothérapie le malade fait un épisode fébrile rattaché à une pneumopathie de la base droite, sans preuve bactériologique et qui sera résolutive après plusieurs séquences d'antibiotiques en association à des perfusions de concentrés leucocytaires. Mais dès le 21.11. on note une petite image ronde parahilaire gauche. Le malade partira toutefois chez lui dans un état clinique et hématologique assez satisfaisant.

Il revient pour sa 1^{ème} réinduction le 1.12. Il est apyrétique et on note toujours une petite image arrondie parahilaire gauche. L'hémogramme est assez satisfaisant, mais la moëlle montre 40 % de leucoblastes. Une fibroscopie bronchique montre un aspect normal et les prélèvements seront négatifs.

Par contre une culture de crachats du 22.11. donnera une pousse tardive avec quelques colonies d'A. niger.

Le 9.12., 1 semaine après la 2^{ème} cure, le malade présente une hyperthermie à 40° qui sera mal jugulée par les antibiotiques antibactériens, et les hémocultures montreront une septicémie à Escherichia Coli puis à Klebsiella. L'aplasie est profonde et radiologiquement, l'image ronde augmentera très rapidement à partir du 12.12. pour atteindre environ 5 fois sa taille initiale le 16.12 avec des images floconneuses diffuses des deux côtés (cliché 5).

Par ailleurs, surviendront des mélaenas dûs à un ulcère fundique, et un tableau occlusif.

Le malade décède le 18.12 dans un tableau de dyspnée intense, malgré des transfusions de globules blancs et malgré 32,5 g de FLUOROCYTOSINE au cours des derniers jours. Les hémocultures étaient toujours positives pour des germes Gram négatifs la veille de son décès.

A l'autopsie on note un abcès nécrotique du poumon gauche et de multiples nodules disséminés. La dernière anse grêle est hémorragique et il existe 5 ou 6 ulcères dans l'estomac.

Histologiquement (Dr F. BERGER) la grosse lésion pulmonaire et les petites ont le même aspect : vastes plages totalement nécrotiques avec nombreux amas mycéliens dans la nécrose. Des filaments mycéliens envahissent de nombreux vaisseaux qui sont thrombosés (cliché 8). La réaction inflammatoire est minime.

Les ulcérations gastriques nécrotiques ne contiennent pas de mycélium.

En conclusion : aspergillose pulmonaire invasive grave au cours d'une leucémie aiguë. L'aspergillose a été partiellement responsable du décès (septicémie à germes gram négatifs).

L'évolution de la mycose a été facilitée par une deuxième cure de chimiothérapie, rendue nécessaire par l'état hématologique.

OBSERVATION 8

Madame TAV... Antonia, née en 1911 était suivie depuis août 1973 dans le service du Pr REVOL pour une leucémie myéloïde chronique. Elle subit d'abord une radiothérapie splénique puis reçoit un traitement par l'Hydréa jusqu'en mai 1976 où survient une acutisation traitée par la 6-Mercaptopurine.

De début décembre 76 à fin janvier 77, elle reçoit de 40 à 120 mg par jour de METHYLPREDNISOLONE en raison d'une baisse de l'état général.

En janvier, on associe PURINETHOL et HYDREA en raison de la persistance de leucoblastes et on diminue les corticoïdes.

La malade est réhospitalisée le 30 mars pour une fièvre à 39-40° au maximum, durant depuis une semaine, oscillante et une atteinte hépatique avec subictère et transaminases élevées. L'hémo-gramme montre une leucopénie sans neutropénie importante (autour de 2000/mm³).

La radiographie pulmonaire montre un aspect infiltratif du sommet droit qui disparaîtra sans antibiotiques pour laisser la place à un aspect de réticulation bilatéral peu intense.

Finalement la malade restera très fébrile sous antibiotiques et décèdera le 15 avril dans un tableau de décompensation respiratoire aiguë avec choc, soit 3 semaines après le début de l'épisode fébrile.

Les sérodiagnostics bactériens viraux (2 fois pour le cytomégalo-virus) et parasitaires sont restés négatifs, de même que les prélèvements bactériologiques, mais il n'y a pas eu de mycologie des crachats. Le sérodiagnostic des candidoses étaient légèrement positif.

Pour aspergillus, on notait le 5 avril une immunodiffusion et une électrosynérèse négatives. L'immunoélectrophorèse était à 1/20 pour A. fumigatus, (Institut-Pasteur).

L'examen histopathologique des pièces d'autopsie (Dr F.BERGER) montrera une hépatite peu spécifique et au niveau du poumon une alvéolite inflammatoire avec quelques grandes cellules contenant une volumineuse inclusion intranucléaire "en oeil de hibou", typique de la maladie des inclusions cytomégaliqes.

Par ailleurs, on peut observer en un point, un amas mycélien de type aspergillaire à type de bouquet envahissant plusieurs alvéoles et leurs parois.

En un autre endroit, on observe une colonie mycélienne de même type qui s'est développée dans la paroi bronchique et semble progresser à la fois vers la lumière bronchique et les alvéoles adjacentes, évoquant un "nodule bronchopneumonique".

La culture de fragments d'organes prélevés montrera un *A.fumigatus* pour le poumon et le foie et quelques colonies de *Candida parapsilosis*.

A l'examen direct on ne trouvait que quelques éléments levuriformes.

En conclusion : malade atteinte d'une LMC acutisée, décédée dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë après un épisode fébrile de 3 semaines. A l'autopsie, infection pulmonaire mixte aspergillaire et à cytomégalo-virus, et hépatite d'origine inconnue avec culture de foie positive pour *A.fumigatus*. Les sérologies pratiquées n'ont pas permis de diagnostiquer ces deux infections.

OBSERVATION 9

Monsieur MCN... Pierre, né en 1934, était suivi depuis 1967 pour une leucémie lymphoïde chronique stabilisée par de petites doses de CHLORAMBUCIL jusqu'en 1971, puis par une association CHLORAMBUCIL-PREDNISONE et une cobaltothérapie régionale en 1974.

C'est à cette époque que commence à apparaître une insuffisance médullaire traitée par les androgènes et les corticoïdes.

En mai 75 apparaît un épanchement pleural gauche probablement d'origine hémopathique avec pyrexie transitoire. Le malade sera traité par 6 cures de CYCLOPHOSPHAMIDE et de VINCRISTINE et recevra en entretien 80 mg de PREDNISONE par jour pendant 2 mois puis 40 mg, plusieurs cures d'antibiotiques et un traitement antibacillaire triple, pendant quelques jours.

Malgré ces traitements le malade est fébrile de fin juillet 75 jusqu'à son décès fin septembre 75 dans un tableau dyspnéique et de cachexie fébrile.

La radiographie pulmonaire ne montre pas de grosses modifications (discrète infiltration de la base droite et nodule axillaire droit en fin d'évolution) en dehors de la pleurésie qui s'est pérennisée.

Du point de vue biologique, on pouvait noter une neutropénie importante (entre 100 et 1000 par mm³) et une hypogammaglobulinémie à 14 %. Aucune recherche d'aspergillose n'a été faite.

A l'autopsie, on notait une pleurésie gauche cloisonnée avec plèvre hémorragique de 3 à 4 mm d'épaisseur. Le lobe inférieur gauche sous-jacent est rétracté.

Le lobe inférieur droit est hépatisé. Le nodule axillaire est une masse de 2 cm de diamètre dure, ni caséifiée, ni purulente.

L'examen anatomopathologique (Pr F. LESBROS, dr F. BERGER) montre au niveau des prélèvements pulmonaires droit et gauche, plusieurs foyers nodulaires nécrotiques, excavés, au niveau desquels s'observent des formations aspergillaires. Ces lésions nodulaires

sont entourées d'une fibrose et d'un granulome inflammatoire. Par ailleurs au niveau d'un fragment péricardique on trouve un gros bouquet fungique intratissulaire. Le foie est envahi par les cellules malignes.

En conclusion, malgré l'évolution défavorable de l'hémo-
pathie sur le mode aplasique, l'aspergillose pulmonaire et péricar-
dique découverte à l'autopsie a joué un rôle dans cette évolution
en particulier par un tableau fébrile de 2 mois. Elle a été favo-
risée par la neutropénie et la corticothérapie massive.

OBSERVATION 10

Monsieur CHA... Antoine, 72 ans, était suivi dans le service d'hématologie (Pr REVOL - Pr FAVRE-GILLY) depuis mars 1975 pour une leucémie lymphoïde chronique avec anémie hémolytique à auto-anticorps. Il était traité depuis 2 ans avec des doses faibles de PREDNISONE et CHLORAMBUCIL.

Il revient le 10.3.77 dans un tableau de ballonnement abdominal avec dysurie, douleurs abdominales, constipation, oedèmes des membres inférieurs et essoufflement avec crachats jaunâtres sans fièvre.

Ces troubles seront rapportés à un envahissement massif des chaînes lombo-aortiques, refoulant les intestins.

Du point de vue hématologique existe une neutropénie à 2 500/mm³ qui sera aggravée par un traitement antimétabolique plus incisif (CYCLOPHOSPHAMIDE + VINCRISTINE) avec augmentation des doses de corticoïdes.

Le malade décède brutalement le 4 avril 77 sans cause évidente, alors qu'il présentait un syndrome subocclusif.

La dernière radiographie pulmonaire (10.3.77) était normale.

A l'autopsie (Dr F. BERGER) on notera une lymphose évolutive au niveau de la rate, des ganglions abdominaux et du foie où existe aussi une cirrhose.

Au niveau des 2 poumons existent des signes d'hémosidérose, et dans certaines alvéoles à gauche, des bouquets mycéliens dans la lumière de type aspergillaire (filaments ramifiés).

En conclusion : lymphose d'évolution fatale avec découverte contingente à l'autopsie de bouquets mycéliens intra-alvéolaires probablement aspergillaires. Le développement post-mortem n'est pas exclu, car il existait un début d'autolyse cadavérique de la rate.

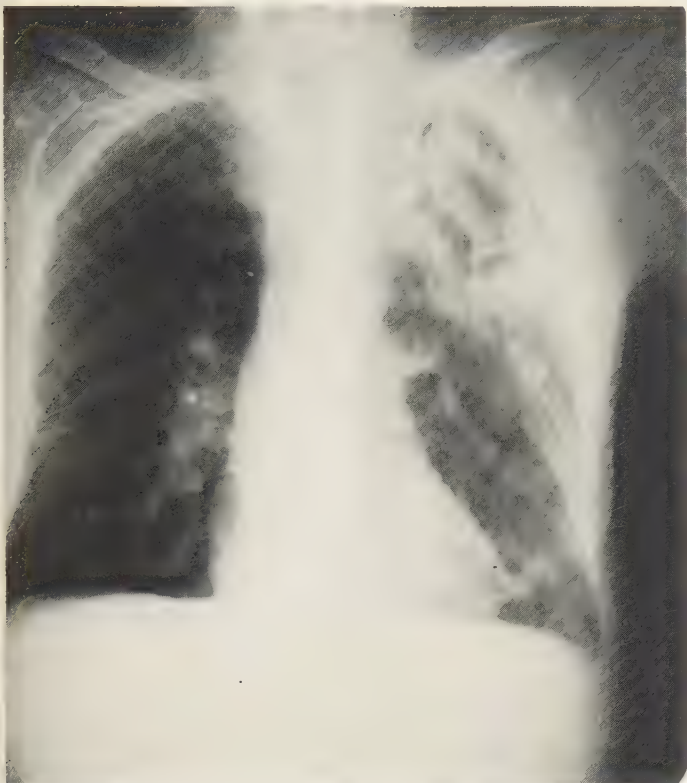


Figure 1 - Volumineux séquestre
du L S G (Obs. 1)



Figure 2 - Aspect anatomique,
(même obs) avec un thrombus
de l'artère pulmonaire.

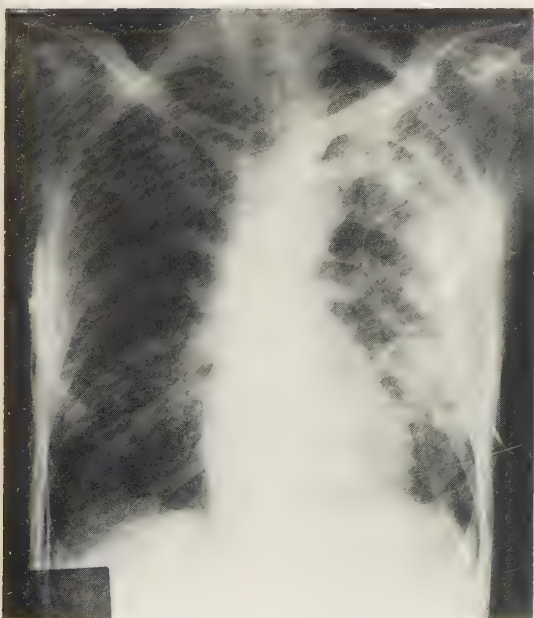


Figure 3 - Pneumopathie aspergillaire
diffuse (Obs. 3)

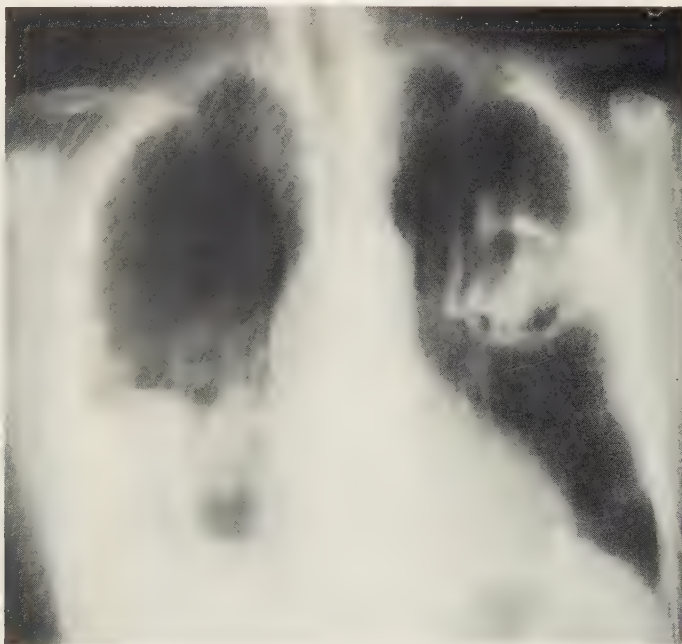


Figure 4 - Image en grelot bilatérale
(Obs. 5)



Figure 5 - Aspect de masse pseudo-tumorale (Obs 7)

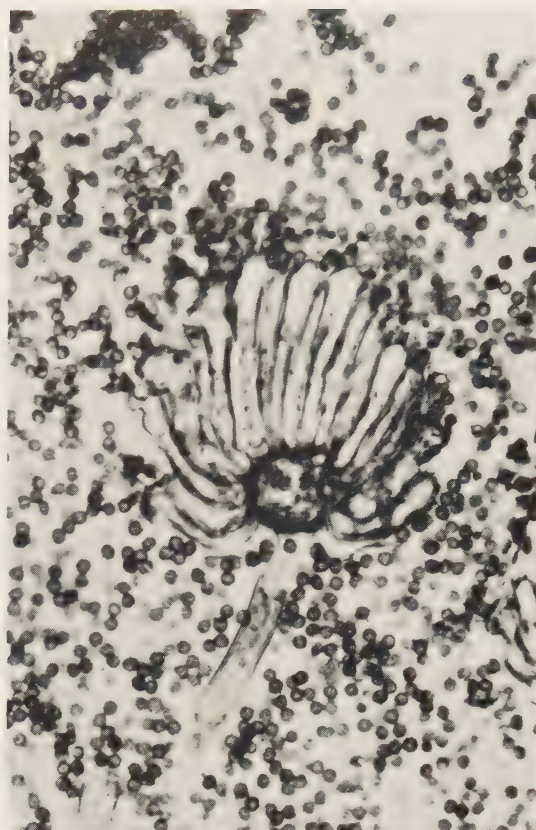


Figure 6 - Tête fertile d'A Niger, vue au sein d'une cavité nécrotique. (Obs. 2).

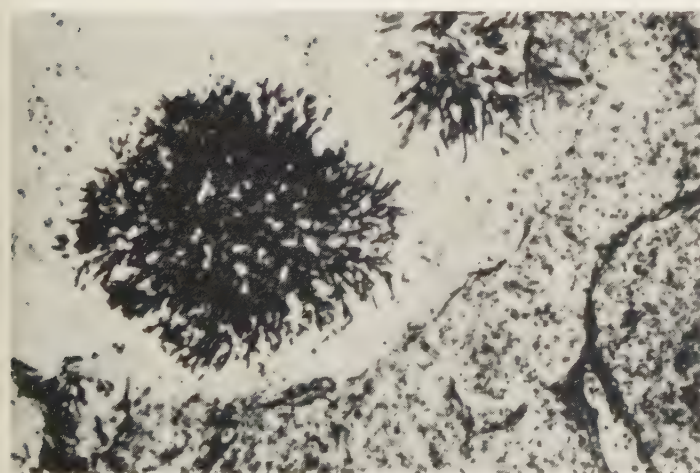


Figure 7 - Mycelium en buisson dans la nécrose (argentation, Obs.3)

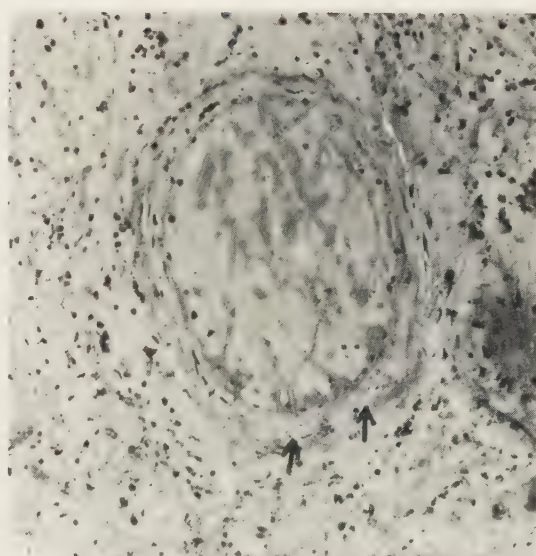


Figure 8 - Vaisseau envahi par le mycelium qui traverse la paroi (flèches). Obs. 7

C H A P I T R E I I I

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

L E S F A C T E U R S F A V O R I S A N T S

1°/ LE TERRAIN DE SURVENUE

Comme nous l'avons vu les cas primitifs sont exceptionnels et il s'agit presque toujours d'une infection opportuniste, survenant chez des sujets aux défenses altérées ("compromised host" des anglo-saxons). Dans ce cadre on peut rencontrer d'autres infections qui sont parfois associées entre elles ou successives :

- microbiennes : bactéries intestinales, nocardioses, actinomycoses, etc...
- virales : cytomégalovirus, herpès, varicelle, etc...
- mycotiques : candidoses, phycomycoses (mucor), cryptococcose, etc...
- parasitaires : pneumocystose, toxoplasmose.

a) Le groupe le plus important est celui des maladies malignes où l'immunodépression spontanée est généralement doublée d'immuno-dépression thérapeutique sévère.

- L'aspergillose invasive a été décrite dans de nombreux types de cancers mais elle est très fréquente surtout dans les leucémies aiguës. Elle survient généralement lors des périodes d'aplasie thérapeutique, mais a pu quelque fois être observée d'emblée (BODEY).

La fréquence rapportée au nombre d'autopsies de leucémiques est diversement appréciée :

- 41 % pour MEYER (90 cas d'aspergillose)
- 15 % pour MIRSKY
- 10 % pour DELARUE

De toute façon, tous ces auteurs constatent actuellement une augmentation considérable du nombre de cas. Elle serait due au fait que les traitements modernes, en particulier antibiotiques, permettent aux malades de passer le cap des septicémies microbiennes, beaucoup plus fréquentes, et autrefois mortelles.

Dans certaines séries récentes l'aspergillose est même plus fréquente que les candidoses graves, chez les leucémiques

(MEYER, BRAHIMI, MIRSKY) alors que c'est l'inverse qui était noté antérieurement (HUTTER). Là aussi, la prévention et le traitement efficace des candidoses doivent jouer un rôle dans cette augmentation récente du nombre des cas d'aspergillose.

- D'autres hémopathies graves peuvent être en cause (lymphomes, Hodgkin, agranulocytose, etc...). Toutefois dans la série de MEYER, les leucémiques sont atteints 7 fois plus souvent que les hodgkiniens.

b) Les greffés du rein (mais aussi du coeur) n'ont pas été épargnés. Ils sont en effet soumis à des traitements immunodépresseurs puissants (corticoïdes, immunosuppresseurs, sérum antilymphocytaire).

De tels cas ont été rarement rencontrés en France (BIENTZ, DANRIGAL, DROUHET 1976) et plus souvent à l'étranger (RIFKIND, BURTON, KYRIAKIDES, etc...).

M.C. BACH a eu 11 cas d'aspergillose chez 51 greffés du rein (sur un total de 20 mycoses). Dans ses cas il trouve une corrélation significative entre la fréquence des épisodes de rejet (et leur traitement) et le développement de complications fongiques. Il considère l'infection aspergillaire comme l'un des problèmes majeurs pour les greffés du rein.

c) D'autres états pathologiques peuvent être rattachés aux catégories précédentes car l'immunodépression y est évidente :

- les déficits immunitaires congénitaux expliquent certaines aspergilloses de l'enfant, surtout la granulomatose septique familiale (ou granulomatose chronique familiale).

- les collagénoses traitées par les corticoïdes (cas de lupus érythémateux disséminé de PILLAY et de SIDRANSKY) où l'immunodépression est surtout thérapeutique.

d) De nombreux cas ont été décrits sur des terrains débilisés où l'immunodépression est moins franche. C'est le cas dans nos observations 1, 2 et 3 :

- la bronchite chronique surtout si elle est traitée par les corticoïdes et les antibiotiques (BORREL, KENNEDY, DE KOSTER).

- la ventilation artificielle (DE KOSTER, DOURNOVO) qui est d'ailleurs pratiquée souvent chez des sujets appartenant au groupe précédent. Les manoeuvres de réanimation facilitent les contaminations, mais pour cet auteur le matériel lui-même n'était pas en cause.

- des cas isolés ont été décrits dans les conditions suivantes :

- . embolie pulmonaire, rétrécissement mitral (ASLAM)
- . avortement septique avec aspergillose utérine ayant disséminé (FINEGOLD)
- . acido-cétose diabétique (DE LEEUW)
- . Cushing paranéplasique (SAYLE).
Un cas de mucomycose a été décrit aussi dans cette maladie (SHANKLIN)
- . syndrome néphrotique traité par les corticoïdes (DUNIEWICZ)

- en fait pour BORREL les cachexies de dénutrition et l'intoxication alcoolique souvent associées, constituent par elles-mêmes un terrain favorable, probablement par diminution des défenses non spécifiques. Tel était par exemple le cas du malade de JUSTIN-BESANCON ancien bacillaire et porteur d'une cirrhose éthylique qui a présenté une aspergillose disséminée.

e) Notre observation a fait discuter l'association possible avec la spondylarthrite ankylosante.

Dans cette affection, une fibrose pulmonaire apicale imitant radiologiquement la tuberculose a été observée, de façon d'ailleurs très exceptionnelle (0 à 30 % des cas selon les auteurs dans la revue de Rosenow).

Elle a été décrite pour la première fois par HAMILTON et en France par R. TOURAINÉ.

Cette fibrose, associée à des bulles est assez souvent colonisée par un aspergillus, avec formation possible d'aspergillomes.

Par contre, dans la littérature, ROSENOW ne retrouve qu'un seul cas d'aspergillose invasive survenue au cours d'une spondylarthrite et compliquant un aspergillome (LEGATT).

Dans notre observation il n'y avait pas de fibrose apicale, ni d'aspergillome sur les films antérieurs et le sommet droit ne présentait qu'un discret emphysème à l'autopsie.

Par contre, il y avait une pachypleurite considérable et inexplicquée qui existait 4 ans auparavant. S'agit-il d'une manifestation propre de la spondylarthrite puisque ROSENOW sur 2080 cas note 10 fois un épaissement pleural non apical avec 4 fois des calcifications (trouvées aussi dans 2 cas de CROMPTON).

LIBSHITZ quant à lui a suggéré que la présence d'aspergillus pourrait favoriser à elle seul l'épaississement pleural. Doit-on en rapprocher le fait que dans nos cas, les adhérences pleurales étaient en général étendues ?

Une autre particularité de notre observation est la prise régulière depuis 5 ans de PHENYLBUTAZONE (200 mg par jour) poursuivie pendant l'hospitalisation. Or on sait (JF.BACH) que certains anti-inflammatoires diminuent l'expression de la réponse immunitaire, de même que la plupart des immunodépresseurs ont un effet anti-inflammatoire.

Cette prise médicamenteuse, associée à la baisse de l'état général, a donc peut-être favorisé le développement de l'aspergillose chez notre malade.

2° / DISCUSSION PATHOGENIQUE

a) L'étude de l'aspergillose expérimentale fournit certains renseignements.

Reprenant les travaux de MANKOWSKY (1954), SIDRANSKY et FRIEDMAN ont étudié une méthode plus physiologique avec inhalation de spores d'*A.flavus* chez la souris.

Alors que les souris normale peuvent inhaler de grandes quantités de spores avec des incidents respiratoires bénins, après un traitement par cortisone plus antibiotiques, on constate fréquemment des broncho-pneumonies hémorragiques mortelles. On obtient le même résultat avec la cortisone seule, mais pas avec les antibiotiques seuls.

Du point de vue histologique, les lésions sont très invasives (parois bronchiques et vasculaires), et la réaction cellulaire est faible, comme dans la maladie humaine.

- Il existe des susceptibilités d'espèce, car chez le rat, TURNER trouve des lésions augmentées par la cortisone mais non létales.

- SANDHU a rapporté les mêmes résultats chez la souris avec d'autres espèces d'*aspergillus* dont *A.fumigatus*.

- SIDRANSKY et coll (1965) ont montré chez la souris que des agents cytotoxiques, les rayons X, la leucémie expérimentale à elle seule, voir une simple malnutrition, favorisaient cette infection.

- Ce rôle de la leucémie expérimentale a été retrouvé par CHICK chez des poulets. D'ailleurs, en clinique on peut rencontrer des cas d'aspergillose d'emblée, au cours d'une leucémie avant tout traitement (BOLEY).

b) Les moyens de défense contre les aspergillus ne sont pas complètement connus.

- La porte d'entrée est en général pulmonaire mais peut être sinusienne, digestive ou cutanée.

- Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal en microscopie optique et électronique par GERNEZ-RIEUX et VOISIN d'une part et MERKOW et coll. d'autre part, ont montré que le macrophage alvéolaire joue un rôle important. On le voit phagocyter les spores et les détruire par dégranulation du lysosome dans le phagosome. Enfin, apparaissent parfois des cellules multinuclées, mais l'aspect cellulaire redevient normal au 6ème jour. GERNEZ-RIEUX qui a fait des essais d'immunisation infectieuse pense que l'immunité cellulaire joue peu.

- Au niveau du cerveau et du rein, les phagocytes agissent avec retard après une injection IV de spores chez la souris (FORD). On constate une germination et le développement d'une infection grave.

Au total, le rôle de la phagocytose est prépondérant, mais on ne sait pas si elle est totalement aspécifique ou s'il existe des phénomènes de résistance acquise comme dans les infections à germes intracellulaires facultatifs (listériose par exemple).

Dans ces infections cette résistance serait due à une coopération entre les lymphocytes et les macrophages (J.L.TOURAINE et coll.). VILDE suggère un même mécanisme d'activation macrophagique dans la défense contre les mycoses.

c) Mode d'action des corticoïdes

MERKOW a montré que chez la souris traitée par la cortisone, les spores aspergillaires phagocytées n'étaient pas détruites et pouvaient germer dans le macrophage. En effet les lysosomes ne dégranulent pas à l'intérieur des phagosomes et l'auteur en conclut que les corticoïdes stabilisent la membrane du lysosome.

Les autres effets des corticoïdes ont été étudiés par KIRKLAND et L.P. BACH :

- suppression de l'accumulation des monocytes et des macrophages sur le lieu d'une inflammation ou d'une infection d'origine.
- modification de leur activité et de leur interaction mutuelle.
- action négative sur les phénomènes d'immunité cellulaire et les lymphocytes T.

En outre, KIRKLAND trouve que les polynucléaires ingèrent et détruisent normalement in vitro les staphylocoques dorés et le bacille tuberculeux en présence d'hydrocortisone.

En total, les effets des corticoïdes sur l'immunité sont controversés, mais leurs mécanismes sont encore controversés. Ils interviennent principalement par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires (L.P. BACH).

2) Autres facteurs

- Les antihistaminiques interviennent par diminution du nombre de cellules effectrices de l'immunité et par leur effet anti-inflammatoire.

Mais ils provoquent aussi des lésions localisées (ulcérations angulaires) pouvant servir de portes d'entrée aux germes.

- La fonction de phagocytose du bacille par les polynucléaires a été trouvée altérée chez les leucémiques (LEHNER). L'extension de cette action à d'autres germes peut donc être envisagée.

- Le diabète préexistant ou induit par les corticoïdes pourrait favoriser l'aspergillite, comme il le fait pour le développement du bacille et du champ.

Le diabète a l'allure de la courbe favorise d'ailleurs l'aspergillite (STUBINSKY 1962).

- Les antibiotiques isolément ne semblent avoir qu'un rôle réduit dans ce domaine.

- Le rôle d'une contaminisation massive a été discutée dans les cas de NEIMANN, VEDBER, TOIGO, survenus en milieu agricole. Elle semble moins déterminante que pour les granulomatoses allergiques (pelleteurs de malt) ou les bronchites.

e) Un autre problème est celui de savoir si l'*aspergillus* n'est qu'un "second envahisseur".

Dans nos observations l'*aspergillose* fait souvent suite à des complications infectieuses, parfois pulmonaires (pneumocoque dans le cas 5, entérocoque dans le cas 1). Cependant les infections multiples et successives sont de règle chez ces malades très fragiles.

Certains auteurs (EDGE, MEYER, YOUNG, DOURNOVO, KENNEDY) ont signalé la précession fréquente d'une infection bactérienne surtout à pyocyanique.

KENNEDY évoque même, une symbiose possible entre pyocyanique et *aspergillus*, décrite dans le sol.

Parfois on constate une évolution thermique en deux temps avec amélioration au début sous antibiotique (DOURNOVO), puis ré-ascension thermique malgré la poursuite du traitement.

Toutefois dans la majorité de nos cas l'évolution thermique se fait d'un seul tenant avec résistance aux antibiotiques. C'est aussi l'impression de ROEGEL.

L'*aspergillus* a donc une pathogénicité propre certaine qui semble évidente quand on voit certaines lésions histologiques (invasion vasculaire).

Nous pensons que la précession d'une autre infection doit pouvoir jouer cependant un rôle de "fragilisation" locale et générale.

CHAPITRE IV

-X-X-X-X-X-X-X-X-

CLINIQUE ET RADIOLOGIE

TABEAU I - RESUME DES DONNEES ETIOLOGIQUES, CLINIQUES
RADIOLOGIQUES ET EVOLUTIVES DE NOS 10 OBSERVATIONS

AGE, AFFECTION SOUS JACENTE	MEDICAMENTS RECUS AUPARAVANT	CLINIQUE	RADIOLOGIE	DUREE D'EVOLUTION	RESPONSABILITE DE L'ASPERGILLOSE DANS LE DECES
<u>OBS. 1</u> Mr BIE... 74 ans Ethylisme bronchite chronique Gastrectomie	aucun ?	fièvre cachexie	<u>grelot</u> unique	2 mois décès	totale
<u>OBS. 2</u> Mr MR... 44 ans Spondylarthrite ankylosante	PHENYLBUTAZONE antibiotiques	fièvre hémoptysie grave terminale	pneumopathie lobaire nécrotique	40 jours décès	totale
<u>OBS. 3</u> Mr CEL... 68 ans Bronchite chronique peu sévère Grippe ?	antibiotiques corticoïdes ++	fièvre insuffisance respiratoire aiguë	pneumopathie diffuse bilatérale	11 jours décès	totale
<u>OBS. 4</u> Mr PUV... 66 ans Cancer bronchique	cytotoxiques corticoïdes	fièvre choc	pneumopathie lobaire puis éten- due à tout le poumon	1 mois environ décès	partielle

AGE, AFFECTION SOUS-JACENTE	MEDICAMENTS RECUS AUPARAVANT	CLINIQUE	RADIOLOGIE	DUREE D'EVOLUTION	RESPONSABILITE DE L'ASPERGILLOSE DANS LE DECES
OBS. 5 Mr NER... 54 ans Leucémie aiguë myéloïde	cytotoxiques antibiotiques corticoïdes	"pseudo-embolie" pulmonaire hémoptysie ter- minale	<u>grelot</u> bilatéral	1 mois décès	totale
OBS. 6 Mr FOU... 36 ans Leucémie aiguë promyélocytaire	cytotoxiques antibiotiques	fièvre	<u>grelot</u>	50 jours guérison chirurgicale	-
OBS. 7 Mr JOL... 57 ans Leucémie aiguë myéloïde	cytotoxiques antibiotiques	fièvre modérée	image pseudotu- morale et infil- trats	1 mois	partielle
OBS. 8 Mme TAV... 66 ans Leucémie myéloïde chronique acutisée	cytotoxiques corticoïdes ++	fièvre insuffisance res- piratoire	images infiltra- tives discrètes bilatérales	3 semaines	partielle
OBS. 9 Mr MON... 41 ans Leucémie lymphoïde chronique	cytotoxiques corticoïdes ++	fièvre cachexie	infiltrats discrets	2 mois environ	partielle
OBS. 10 Mr CHA... 72 ans Leucémie lymphoïde chronique	corticoïdes cytotoxiques	infraclinique	-		aucune

Le tableau I résume les caractères étiologiques, cliniques et radiologiques de nos observations.

1°/ LES FORMES PULMONAIRES AIGUES

Toutes nos observations s'inscrivent dans ce cadre.

- L'aspect clinique principal est celui d'un épisode pulmonaire fébrile résistant aux antibiotiques antibactériens, et aux antituberculeux (prescrits 4 fois dans nos cas et chez certains malades de KIEFFER).

Cet aspect clinique est noté par tous les auteurs.

La toux est présente, mais elle ne ramène en général qu'une expectoration peu abondante voire absente. Il n'y a pas de fétidité de l'haleine.

- Les hémoptysies sont assez rarement notées (2 fois parmi les 90 cas de MEYER). Dans deux de nos observations elles sont un mode d'évolution fatale.

- La tableau simulant l'embolie pulmonaire a été rencontré dans notre cas 5, et a conduit à pratiquer un test au fibrinogène marqué qui n'a pas montré de thrombose périphérique.

Ce tableau est classique mais rare dans la littérature (YOUNG 1970). MEYER ne le rencontre que 6 fois sur 90 cas. Il note que ce tableau peut se rencontrer avec les phycomycètes (mucor), et le pyocyanique.

Ce tableau clinique associant une douleur brutale de type pleural et parfois des hémoptysies, est interprété comme la conséquence d'une thrombose artérielle pulmonaire d'origine aspergillaire.

2°/ LA FORME CHRONIQUE PROGRESSIVE n'a pas été rencontrée ici.

-Des cas isolés ont été rapportés dans la littérature. DES AUTELS a décrit une atteinte progressive d'un poumon ayant

évolué 30 ans. Il y a eu récurrence contro-latérale après pneumonectomie. Chez le malade de HUNT, l'affection a duré sept ans et l'aspergillus a finalement envahi le médiastin et ses ganglions.

Dans ces cas, il s'agit d'une forme histologique granulomateuse comme on le verra plus loin.

- Chez l'enfant on a pu décrire un envahissement de proche en proche de la paroi thoracique à partir d'un foyer granulomateux pulmonaire (MOURIQUAND et ROCHET, CONEN). Les côtes et les vertèbres peuvent être atteintes.

- Récemment des cas de ce type ont été décrits dans le cadre de la granulomatose septique familiale et d'autres "granulocytopathies". (ALTMAN, BUJAK, BERLAND). Il s'agit de maladies métaboliques des phagocytes diagnostiquées chez l'enfant par des examens très particuliers dont le test au nitro-bleu de tétrazolium.

On peut donc se demander si dans les cas décrits antérieurement, il n'existait pas une telle anomalie.

3° / LES ATTEINTES DES AUTRES ORGANES

Dans nos observations on trouve seulement une atteinte péricardique au voisinage d'une atteinte pulmonaire (cas 9). Mais il est très possible que la recherche des atteintes extra-pulmonaires ait été insuffisante.

En effet, elles sont très fréquentes dans les séries américaines (MEYER en trouve 23 cas sur 90 ; YOUNG 34 cas sur 93 ; PENA en réunit 81 cas en 1971 dans une revue de la littérature) et même dans des séries françaises (KIEFFER en a 11 cas sur 24 et DELARUE 6 cas sur 11).

Les organes les plus fréquemment atteints sont :

- le tractus gastro-intestinal sous forme d'ulcérations à tous les niveaux avec parfois des hémorragies digestives (dans

6 cas de YOUNG). Cet auteur a décrit aussi 2 cas de syndrome de Budd-Chiari aspergillaire.

- le système nerveux central avec des tableaux neurologiques variés suivant la localisation et parfois une hyperprotéïnorachie réactionnelle (MEYER).

- le foie où BAKER a trouvé dans un cas une lésion nécrotique avec séquestre à la vérification anatomique.

- le myocarde qui est le siège d'abcès aspergillaires.

- la thyroïde dont l'atteinte est étonnamment fréquente.

En fait tous les organes peuvent être atteints mais le poumon est le point de départ pratiquement constant.

BERTRAND a même décrit une forme disséminée rapidement mortelle par hémorragies diffuses. Il explique ce symptôme par une coagulation intravasculaire disséminée due aux innombrables infarctus viscéraux d'origine aspergillaire.

Les cas sans atteinte pulmonaire sont rares (3 cas sur 90 dans la série de MEYER).

- On a décrit des cas d'endocardite sur valvulopathie antérieure ou après chirurgie. Dans le cas de CAPLAN, le diagnostic a été fait sur l'aspect histologique d'un embol de la bifurcation aortique.

- Une atteinte sinusienne peut donner une extension osseuse de voisinage et parfois cérébrale. D'autres atteintes de la sphère ORL sont décrites (ulcération du palais, de l'épiglotte) et on a insisté sur le rôle d'A.flavus à ce niveau (AISNER, YOUNG 1972). Il faut donc faire des prélèvements mycologiques au niveau de telles lésions.

- Des atteintes cutanées sont connues. PRYSTOWSKY rapporte 5 cas de placards nécrotiques impressionnants d'origine aspergillaire chez des enfants leucémiques, avec parfois dissémination viscérale. A.flavus était en cause dans tous ces cas, et dans 4 cas sur 5, ces lésions sont survenues au contact de papiers adhésifs laissés en place plusieurs jours pour perfuser ces malades.

- Dans un de ces cas existe une atteinte oculaire grave. MAC CORMICK décrit aussi un cas fatal apparemment primitif associant une atteinte oculaire et cérébrale, dû à A. Candidus.

4° / UNE FORME EVOLUTIVE SURAIGUE comparable à notre cas 11, a été individualisée par BONNIOT dans sa thèse (1974) à propos d'une observation. Il en relève 7 autres cas dans la littérature, survenus chez des malades débilités mais exempts d'affections malignes.

Dans 4 cas, il insiste sur l'amélioration transitoire obtenue sous antibiotique, qui suggère une atteinte microbienne primitive. Celle-ci est confirmée une fois par l'isolement d'un pyocyanique.

Dans tous ces cas, le décès survient dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë avec collapsus.

Dans 6 cas sur 7, l'évolution ne dépasse pas 8 jours.

5° / LES ASPECTS RADIOLOGIQUES

Ils sont variés et peu spécifiques (ZIMMERMAN, WILLIAMS)

a/ Le plus souvent il s'agit d'images de condensation, d'allure infiltrative. Elles sont uniques ou multiples et évoluent souvent vers l'excavation (DE KOSTER, ROEGEL).

b/ Parfois l'image est arrondie, pseudo-tumorale comme notre cas 7 et dans un cas de DROUHET (1976), LEON-KINDBERG puis BARIETY, avaient d'ailleurs rapportés des cas qu'ils intitulaient "aspergil-

lose primitive pseudotumorale", à cause de leur aspect radiologique.

c/ La forme avec image en grelot par escarre que nous avons rencontré 3 fois est décrite dans la littérature (cas de ASLAM, ROEGEL, MEYER, GERCOVICH). L'image peut être unique (nos observations 1 et 6) ou multiple (notre observation 5).

Il convient de rappeler les autres diagnostics qu'une telle image peut évoquer.

En effet, une telle nécrose avec escarre centrale peut s'observer dans diverses suppurations pulmonaires (en particulier à anaérobies, à Klebsiella) dans le cancer périphérique du poumon, dans le tuberculome, dans les masses pseudotumorales silicotiques (qu'il s'agisse d'une nécrose aseptique ou d'une complication infectieuse non spécifique ou tuberculeuse).

Théoriquement la rupture du kyste hydatique avec décollement de membrane et l'aspergillome intracavitaire réalisent une image analogue, mais avec un croissant clair plus fin, mieux tracé, et une bordure opaque périphérique plus mince. En fait, bien souvent, les phénomènes infectieux surajoutés font disparaître ces caractères particuliers et donnent une image en grelot plus grossière, tout à fait analogue aux lésions nécrotiques avec escarre du cancer, de la tuberculose ou des suppurations.

Une autre donnée radiologique peut parfois être notée dans la discussion de la nature de ces images "en grelot".

- dans le kyste hydatique et l'aspergillome, la masse opaque centrale est un authentique corps étranger. Elle est donc toujours libre dans la cavité. Sur les radiographies en position verticale, elle repose forcément sur le plancher de la cavité, et le croissant gazeux est obligatoirement à la partie supérieure.

- si la masse opaque correspond à une escarre (cancer, tuberculose, suppuration, silicose, et ceci est vrai pour l'aspergillome à l'opposé de l'aspergillome) elle peut rester plus ou

moins longtemps rattachée à la paroi de la cavité de nécrose par un pont de tissu (comme l'a montré l'examen anatomique de nos observations 1 et 6). Elle peut alors apparaître sur les films en position verticale comme suspendue dans la cavité, le croissant gazeux ou le cercle aérique plus ou moins complet qui l'entoure pouvant siéger n'importe où et parfois à la partie inférieure.

En pratique, si les arguments biologiques (*Aspergillus* dans les crachats, sérologie positive) orientent vers une pathologie aspergillaire, l'image en grelot évoquera toujours d'abord l'aspergillome intra-cavitaire bien plus fréquent de nos jours que l'aspergillose nécrosante.

Un certain nombre d'arguments doivent permettre d'éviter cette confusion :

- quelquefois la topographie du croissant gazeux dont nous venons de parler,

- surtout la notion que la radiographie pulmonaire était en général strictement normale avant l'épisode aigu. Il n'y existait pas en particulier d'image cavitaire, alors que l'on sait que pratiquement toujours l'aspergillome se développe dans une cavité pré-existante (caverne tuberculeuse détergée, séquelles d'abcès, bulles d'emphysème, bronchectasies, etc...).

- et le contexte clinique : tableau de pneumopathie souvent très fébrile survenant au cours d'une maladie générale grave leucose, cancer, etc...) ou sur un terrain débilité.

d/ La forme pneumonique a été décrite par YOUNG chez 8 de ses 92 malades.

Elle est évidemment très trompeuse, car elle suggère une étiologie microbienne. Elle semble cependant rare puisque MEYER n'en trouve qu'un cas sur 90.

e/ Les aspects miliaires sont rencontrés dans les formes granulomateuses de l'enfant et imposent souvent la biopsie chirur-

gicale à visée diagnostique.

Chez l'adulte, on rencontre plutôt des aspects "floconneux" bilatéraux non franchement miliaires (cas de DE LEEUW)

f/ L'absence de traduction radiologique serait fréquente (YOUNG, BODEY). Dans deux de nos cas, cette pauvreté des signes radiologiques coïncide avec des atteintes histologiques minimales.

g/ A noter enfin qu'un procédé de scintigraphie au strontium a été proposé sur des bases expérimentales (le strontium se fixerait de façon assez élective in vitro sur les colonies aspergillaires). En fait les données cliniques actuelles n'ont pas confirmé la fiabilité de cette méthode (ELIASIAN)

C H A P I T R E V

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

E T U D E B I O L O G I Q U E

T A B L E A U II

Observation, Diagnostic étiologique	Polynucléaires neutrophiles/mm3 au début de l'aspergillose.	Mycologie	Sérologie
<u>OBS. 2</u> Mr MIR... Spondylarthrite	20.000	Crachats + (3 fois A.niger, 4 fois C.albican) Cultures d'autopsie +	I.F. 1/80 (1mois) ID 1 arc (non faite pour A.niger) AIE 2 arcs pour A.niger
<u>OBS. 5</u> Mr HER... Leucose aiguë	voisin de 0	Crachats + (1 fois A.fumigatus)	IF 1/160 * AIE positive * Electrosynérèse faiblement + (le tout au 3e jour).
<u>OBS. 6</u> Mr FOU... Leucose aiguë	<100	fibroscopie + (A.fumigatus) Crachats + Secondairement culture de pièce +	IF positivée à 1/20 (20e jour) 1/80 (40e jour) ID) 1 arc tardif AIE) vement
<u>OBS. 7</u> Mr JUL... Leucose aiguë	250	Crachats + (1 fois A.niger) Fibroscopie négative	Positivation au 20e jour : IF 1/160 * AIE positive *
<u>OBS. 8</u> Mme TAV... Leucose myéloïde chronique acutisée	2000	Non recherché Cultures d'autopsie + Foie + poumon (A.fumigatus)	IF 1/20 (15e jour) * ID négative * Electrosynérèse négative *

Abréviations : IF : immunofluorescence indirecte ID : Ouchterlony
AIE : analyse immunoélectrophorétique
* : examen effectué à l'Institut Pasteur (Dr GUINET)
Les autres examens ont été faits au Laboratoire de Parasitologie.

Nous étudierons ici les trois aspects qui nous semblent les plus importants, à savoir :

- 1 - les variations des leucocytes circulants
- 2 - l'étude mycologique
- 3 - l'étude sérologique.

Le tableau II résume les résultats biologiques dans nos 5 observations les mieux explorées.

1° / LES VARIATIONS DES LEUCOCYTES CIRCULANTS.

On peut opposer schématiquement deux situations :

- Au cours des affections malignes, l'aspergillose survient le plus souvent pendant la période d'aplasie médullaire provoquée par les thérapeutiques, ou même spontanée.

Dans ces conditions, au début de l'infection aspergillaire, le nombre des polynucléaires circulants est très bas, voire nul et c'est le cas dans quatre de nos observations.

Dans la littérature, 70 % des 93 malades de YOUNG avaient moins de 500 polynucléaires neutrophiles au moment de leur aspergillose.

Toutefois dans notre observation 4, le malade présentait un cancer pulmonaire soumis à une chimiothérapie peu aplasante, et au début de son aspergillose, il avait 20 000 globules blancs avec 95 % de polynucléaires.

- A l'opposé, dans les cas survenant en dehors d'affections malignes, on trouve constamment, dès le début de l'affection, une leucocytose avec polynucléose très franche, comparable à celle des suppurations microbiennes.

Ce fait est noté par de nombreux auteurs (TOIGO, ROEGEL, RANFAING, NEIMANN).

Ce signe biologique n'est donc pas l'apanage d'une infection microbienne, et doit faire penser aussi à une mycose intratissulaire.

2° / L'ETUDE MYCOLOGIQUE est évidemment fondamentale

- L'étude des expectorations est la plus facile. Les prélèvements de crachats dans des poudriers stériles ont été en général analysés au laboratoire de parasitologie (Pr COUDERT-Pr GARIN) où ils sont parvenus en quelques heures au maximum.

. L'examen direct sur lame est rarement positif. L'identification des spores est aléatoire et ne prouve pas l'infection.

La mise en évidence de mycélium sous forme de filaments ramifiés et cloisonnés a plus de valeur. On peut s'aider pour l'examen de colorations spéciales (PAS, Gomori-Grocott), et du microscope à contraste de phase.

Toutefois la positivité de l'examen direct doit être confirmé par culture.

Dans nos cas l'examen direct n'a jamais été trouvé positif.

. Les cultures se pratiquent sur milieu de Sabouraud-chloramphenicol (mais aussi malt-agar et agar-sang). La pousse est plus rapide à 37° et se fait en 24 à 72 heures.

La couleur des colonies permet déjà de préjuger de l'espèce en cause, mais le repiquage sur milieu de Czapeck favorise la fructification et permet une meilleure identification.

Il faut dire que la positivité des cultures ne signifie pas forcément infection aspergillaire (GERNEZ-RIEUX, COMSTOCK, BATTESTI).

En effet, les aspergillus sont des contaminants de laboratoire fréquents et peuvent être aussi trouvés dans les crachats de sujets sains. Toutefois cette présence serait plus fréquente chez l'asthmatique (PEPYS et RIDDELL).

Dans l'aspergillose invasive la positivité des cultures de crachats est loin d'être constante. Par exemple, MEYER ne la constate que dans 12 % de ses 93 cas et PENNINGTON dans 1 cas sur 9 seulement.

Dans nos 5 cas où des cultures mycologiques de crachats ont été pratiquées, on trouve 3 positivités dont une

pousse tardive (après une première réponse négative).

Ces faits montrent que des prélèvements plus sélectifs sont nécessaires, comme nous le verrons.

- D'autres produits biologiques peuvent être étudiés et aider au diagnostic, en particulier dans les formes diffuses. Ils n'ont pas été souvent pratiqués dans nos cas et n'ont jamais été trouvés positifs.

. Les prélèvements nasaux et buccaux peuvent révéler un foyer sinusien ou des ulcérations muqueuses d'origine fongique. *A.flavus* serait fréquemment trouvé à ce niveau (YOUNG 1972).

. Les urocultures : 2 ont été trouvées positives pour les 8 atteintes rénales rapportées par YOUNG (1970).

. Les hémocultures : leur positivité est parfois concordante avec le diagnostic final (2 cas de FINEGOLD, 1 cas de BURKE). Par contre YOUNG a trouvé 6 hémocultures positives pour un *Aspergillus*, mais les 6 patients n'avaient pas d'infection fongique à l'autopsie.

Par ailleurs, BERTRAND rapporte le cas d'un tuberculeux traité chez lequel on constate une pousse massive d'un *Aspergillus* dans une hémoculture faite lors d'un frisson. Il présente par ailleurs une immunofluorescence indirecte pour *Aspergillus* isolément positive (précipitines négatives). Malgré la chute de la fièvre sous anphotéricine V intra-veineuse, l'authenticité de ce cas n'est donc pas entièrement prouvée.

. Les coprocultures sont positives 3 fois dans la série de YOUNG, sur 16 cas d'atteinte intestinale.

. Le liquide céphalo-rachidien: sa culture est exceptionnellement positive, pour un *aspergillus*. Par exemple, YOUNG n'a aucune culture positive dans 10 cas d'atteinte du système nerveux central et il ne trouve qu'un cas de culture positive dans la littérature (LOURIA). De même MEYER n'a aucune culture positive dans sa série.

. La moëlle osseuse est positive dans 1 cas de YOUNG.

. La culture du liquide pleural est positive dans un cas d'aspergilliose invasive de HART.

Au total Aspergillus est rarement présent dans ces produits biologiques mais sa recherche doit tout de même être faite.

Pour SPENCER, les aspergillus ne pourraient pas survivre dans le sang, sauf peut-être dans les caillots. Mais on peut supposer aussi que puisque les vaisseaux envahis sont rapidement thrombosés, le mycélium resterait comme "prisonnier" dans les caillots et passerait peu dans le sang circulant.

3° / L'ETUDE SEROLOGIQUE DE L'ASPERGILLOSE

Elle est d'introduction plus récente avec les travaux anglais de PEPYS et LONGBOTTOM et français (GERNEZ-RIEUX, VOISIN, BIGUET, CAPRON, TRAN-VAN-KY à Lille, DROUHET et SEGRETAINE à Paris).

Elle a été mise en valeur dans l'aspergillome où les réactions sérologiques sont positives dans au moins 90 % des cas (LONGBOTTOM et PEPYS, COUDERT et coll., DUMONT).

a/ LES METHODES

- La double diffusion en gélose (Ouchterlony) est la méthode la plus ancienne. Elle a l'avantage de la simplicité, mais l'inconvénient d'une lecture tardive au bout de plusieurs jours. Au laboratoire de parasitologie, les antigènes sont préparés par culture sur Sabouraud liquide de souches d'origine humaine, puis autolyse de la culture en anaérobiose. Le liquide obtenu est utilisé tel quel. Une modification technique (technique du gradient) semble donner des résultats plus fiables à SEGRETAINE.

Il faut au moins 2 arcs pour affirmer la positivité.

- L'immunoélectrophorèse (technique de GRABAR) a été surtout étudiée par l'école lilloise avec en particulier BIGUET et CAPRON, qui ont décrit 4 arcs spécifiques d'*A.fumigatus* (dont 1 arc G très spécifique). D'après ces auteurs, il faudrait au moins 3 arcs pour considérer la réaction comme significative.

Au total, cette méthode est plus spécifique que la précédente, mais a le même inconvénient de durée de réalisation.

- L'électrosynérèse (BUSSARD) combine électrophorèse et précipitation, elle est aussi appelée immunoélectro-diffusion (GENTILINI).

Pour DROUHET, elle donne d'aussi bons résultats et serait même plus sensible que les réactions précédentes, avec l'avantage d'une réponse possible en deux à quatre heures.

- L'immunofluorescence indirecte (I.F.) présente les mêmes avantages de rapidité de lecture. De plus elle permet une certaine évaluation quantitative selon les dilutions de sérum donnant une réaction. Cependant elle ne permet pas de préciser l'espèce en cause, car on ne la pratique couramment qu'avec *A.fumigatus*.

On peut travailler avec des frottis réalisés à partir de suspension de mycélium (DROUHET) ou avec des coupes à congélation de reins de lapin inoculés avec *A.fumigatus* (KIEN TRUONG). Cette dernière méthode est utilisée à Lyon au laboratoire de parasitologie et a servi pour la plupart de nos malades.

Pour DROUHET (1972), les anticorps de l'I.F. correspondent à des antigènes de surfaces et les anticorps précipitants à des antigènes solubles. Ainsi les anticorps précipitants apparaîtraient plus tardivement que les "fluorescents" et disparaîtraient plus précocément après l'éradication de l'infection. Cet auteur trouve l'I.F. plus sensible que l'immunodiffusion. Il considère que les taux sont significatifs s'ils sont supérieurs à 1/80 et douteux entre 1/20 et 1/80.

Pour KEIN-TRUONG, les titres significatifs sont ceux égaux ou supérieurs à 1/20.

- La fixation du complément est d'intérêt discuté. On peut lui reprocher de n'explorer que certaines immunoglobulines (Ig M et certaines Ig G).

En clinique, elle a été jugée fiable par WALTER-JONES, GERBER et PESLE (qui l'appelle Kolmer quantitatif).

Par contre, BIGUET note des faux négatifs par rapport à l'immunoélectrophorèse.

- D'autres méthodes ont été proposées :

- . technique immunoenzymatique (E.L.I.S.A.) par HOMMEL)
- . fixation des anticorps avec un composant mycéliel marqué (ammonium sulfate-test) par BARDANA.
- . hémagglutination passive par SENET et BRISSET.

b/ LES RESULTATS

Nous avons revus les résultats du laboratoire de parasitologie pour 1977, Deux méthodes sérologiques étant en général effectuées chez les mêmes patients.

- . Ouchterlony : 380 examens
négatifs : 296 soit 77 %
1 arc : 69
2 arcs et plus : 15
- . immunofluorescence indirecte : 419 examens
négatifs / 277 soit 66 %
1/20 : 95
1/40 : 29
1/80 et + : 18

Il est difficile de conclure en l'absence d'analyse des observations, mais il apparaît que l'immunofluorescence est une technique plus sensible et que la positivité à 1/20 très souvent rencontrée ne paraît pas significative sans confirmation par d'autres méthodes sérologiques.

- Pour le diagnostic la valeur de la sérologie est discutée.

. Dans nos 5 cas du tableau II, l'I.F. a été l'examen constamment retrouvé positif, toujours supérieure à 1/20 avec des délais variables de 3 jours à 1 mois après le début clinique de l'infection.

Bien que ces taux soient souvent à la limite du significatif, ces résultats semblent encourageants.

D'autre part, il semble exister par cette méthode une réaction croisée entre *A. fumigatus* et *A. niger*, puisqu'un malade ayant ce dernier dans les crachats, présentait une I.F. positive à 1/60 au 3e jour de l'affection.

Par contre les résultats de tous les autres tests sont plus dispersés : l'immunoélectrophorèse est positive 3 fois alors que l'immunodiffusion n'est jamais positive.

. Dans la littérature les résultats pour l'aspergillose invasive montrent une positivité inconstante et souvent tardive des tests sérologiques.

YOUNG (1971) a comparé 4 techniques sérologiques chez 15 patients. Il trouve des réactions positives seulement en I.F., mais à des taux comparables à ceux d'un groupe de témoin. Il conclue donc à la négativité pratiquement constante de la sérologie.

MEYER pense que les précipitines sont souvent bien corrélées avec la maladie invasive, mais avec des faux négatifs.

DE KOSTER a 3 positivités sur 8 cas testés. ROEGEL en a 3 sur 4 cas, survenus en dehors d'affections malignes, et DANRIGAL 3 cas sur 5.

DROUHET (1972) étudie 26 cas d'aspergillose parenchymateuse et pleurale et trouve une I.F. toujours supérieure à 1/40 et insiste sur sa valeur.

Quant à GERBER, il pense qu'il faut utiliser pour les tests des antigènes des espèces les plus courantes, car il n'y a pas toujours de réaction sérologiques croisées, en particulier entre *A. fumigatus* et *A. niger*. Par contre il trouve des réac-

tions croisées avec histoplasma capsulatum.

- Dans une optique préventive, SCHAEFER a pratiqué un test d'immunodiffusion 2 fois par semaine pendant 1 an chez 80 leucémiques. Dix ont fait une aspergilliose invasive. Sur ces 10, sept ont positivé leurs taux et trois sont restés négatifs. Chez 4 patients qui avaient positivé leur test, un traitement précoce a permis la guérison.

- Pour suivre l'évolution on peut répéter les sérologies. On sait que dans l'aspergillome, la sérologie se négative en général en quelques mois après l'exérèse. Par analogie, DROUHET (1976) a pu suivre un greffé rénal qui présentait une aspergilliose invasive contrôlée par le traitement médical (amphotéricine B + 5 fluorocytosine). L'électrosynérèse s'est positivée avec un retard de 1 mois, s'est négativée sous traitement, s'est positivée à nouveau après son arrêt, et négativée après reprise du traitement.

Au total, la sérologie doit être toujours pratiquée en cas de suspicion d'aspergilliose invasive, tout en connaissant l'existence de faux négatifs. Les tests à lecture rapide (électrosynérèse et surtout immunofluorescence) sont précieux en raison de l'urgence du diagnostic, mais on ne connaît pas encore leur valeur exacte, en raison de la rareté de l'affection.

4° / LES TESTS CUTANES

Ils ont été surtout étudiés dans l'aspergilliose allergique où l'on observe une réaction immédiate.

Ici il devrait s'agir de réaction retardée mais on peut douter de la positivité de telles réactions chez des sujets immuno-déprimés.

D'ailleurs, sur 6 patients de notre série, 4 avaient des réactions tuberculiniques négatives, dont deux négativations de réactions antérieurement positives.

C H A P I T R E VI

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

A N A T O M O - P A T H O L O G I E

1° / LES METHODES

--- Les colorations utilisées ici sont le plus souvent une coloration standard (HES) qui colore bien le mycélium en rose, et plus rarement des colorations spéciales :

- PAS (HOTCHKISS - MAC MANUS) qui colore le mycélium en pourpre, mais ne donne pas un meilleur contraste que la coloration standard. Elle serait particulièrement valable pour voir le mycélium à l'intérieur de cellules géantes.

- l'argentation (type Gomori-Grocott par exemple) colore en noir le mycélium avec un très bon contraste (cliché 7).

--- Des empreintes sur lame des tissus nécrosés peuvent être réalisées (BORREL et coll.). Pour ces auteurs, ce procédé permet un diagnostic mycobactériologique rapide avec des colorations spéciales (PAS, Grocott, Gram, Ziehl).

--- Toutefois ces méthodes ne permettent pas de faire un diagnostic mycologique de certitude sauf si l'on constate la présence de têtes de fructification typiques. En effet les filaments aspergillaires ont classiquement de 5 à 7 microns de diamètre, sont ramifiés et cloisonnés, mais ce dernier caractère est difficile à affirmer (GEMEINHARDT).

Les filaments des candida sont plus fins, ceux des mucor sont au contraire plus larges et irréguliers.

Ce sont les penicillium et allescheria boydii (qui donnent des mycoses systémiques exceptionnelles) qui seraient les plus difficiles à reconnaître (YOUNG 1970).

D'autre part existerait une forme actinomycetoïde des aspergillus (WEED, SPENCER). Ces amas de filaments courts et fins pourraient être confondus avec actinomyces israeli.

--- Ces notions rendent nécessaires les cultures mycologiques des pièces d'autopsie.

Dans nos cas elles ont été pratiquées :

- 2 cas pour le poumon seul (1 A.niger et un aspergillus non identifié)
- 1 cas d'A.fumigatus pour le poumon et le foie, cas 8, (sans qu'il y ait eu d'aspect histologique concordant dans le foie).

Sur 39 cas d'aspergillose invasive avec culture positive et histologie confirmative YOUNG (1972) a trouvé :

- A.fumigatus dans 59 % des cas
- A.flavus dans 31 % des cas
- A.glancus dans 5 % des cas
- 2 espèces à la fois dans 5 % des cas.

Les cultures permettent d'autre part de faire la preuve d'associations mycologiques ou mycobactériologiques.

Dans un de nos cas on notait l'association A.niger + C.albicans et des cas de mucormyose associée, ont été décrits (BAKER).

MEYER quant à lui insiste sur la fréquence de l'infection associée à pyocyanique.

2°/ L'ETUDE DE NOS OBSERVATIONS permet d'insister sur les points suivants :

- Les adhérences pleurales sont fréquentes. On en a observé 5 fois, en incluant le malade atteint de spondylarthrite qui présentait une pachypleurite bilatérale ancienne.

- Les aspects d'hépatisation ont été notés dans 4 cas. Dans le cas 3 elle était bilatérale et majeure, avec aspect en "pierre ponce". D'ailleurs, DELARUE constate fréquemment des aspects d'hépatisation grisâtre ou rouge et ROEGEL des aspects jaunâtres pseudotuberculeux. L'histologie de cette densification du parenchyme pulmonaire montre des lésions très polymorphes :

- . flots d'alvéolite plus ou moins suppurée
- . fibromes intra-alvéolaires

- . épaississement fibreux considérable des cloisons avec affaissement des lumières alvéolaires
- . fibrose dense effaçant les structures alvéolaires.

- La nécrose est constante avec des excavations macroscopiques dans 6 cas. Pour ROEGEL cette nécrose intense rappelle celle de la gangrène.

- La formation d'un séquestre en grelot a été rencontrée dans 4 cas du point de vue anatomique.

Ce séquestre était libre dans la cavité dans 2 cas (Obs. 2 et 5) et dans les 2 autres (obs. 1 et 6) il était encore rattaché à la paroi. Toutefois même quand il est libre, l'aspect n'est pas du tout celui d'un aspergillome. Ces séquestres ont un aspect noirâtre et au microscope, on voit le mycélium envahir les structures pulmonaires nécrosées dont on devine encore la silhouette, alors que l'aspergillome est fait exclusivement de mycélium enchevêtré (véritable truffe mycélienne). Un aspect histologique invasif comparable a été constaté sur un fragment tissulaire nécrosé ramené par fibroscopie dans le cas 5. Le mycélium se trouvait au sein de structures collagènes très méconnaissables même si on ne pouvait en préciser l'origine exacte (paroi bronchique ou parenchyme pulmonaire fibrosé).

- L'invasion vasculaire est notée dans 2 cas (obs. 5 et 7) et bien vue sur le cliché 8 où le mycélium traverse véritablement la paroi du vaisseau, comme s'il croissait sans respecter les structures anatomiques.

Pour beaucoup d'auteurs, ces véritables thromboses vasculaires aspergillaires sont à l'origine de la nécrose et parfois du tableau clinique simulant l'embolie pulmonaire.

Dans notre observation 1, l'artère pulmonaire du territoire nécrotique était thrombosée, mais non envahie par le mycélium, ce qui peut faire discuter la séquence inverse, à savoir la colonisation par l'aspergillus d'un infarctus pulmonaire comme

le suggère ASLAM pour certains de ses cas. L'invasion vasculaire se rencontre aussi dans la mucormycose.

- La réaction cellulaire est en général assez faible. on note seulement deux cas de réaction franchement purulente.

- Le mycélium a un aspect très prolifique, "en buisson" (cliché 7) contrairement aux aspergillomes où il paraît moins vivace.

On a rencontré des têtes fertiles (conidiophores) une fois dans une bronche (obs. 1) et une autre fois dans une cavité nécrotique dans l'observation 2 (A.niger, cliché 6). Ces têtes fertiles sont toujours rencontrées dans des localisations aérées (ROEGEL, KENNEDY).

3° / ESSAI DE CLASSIFICATION ANATOMIQUE

Une classification anatomique a été proposée par SPENCER et reprise par ABELANET qui distingue :

- Les abcès aspergillaires qui compliquent en général une localisation bronchique ou une septicémie aspergillaire. Ils sont petits et multiples, jaunâtres à la coupe, mais peuvent être solitaires (YOUNG.)

Pour SPENCER, la réaction cellulaire est ici importante avec des polynucléaires et parfois des cellules géantes à corps étranger.

- La forme infarctoïde, non suppurative se traduit macroscopiquement par un aspect hémorragique noirâtre et oedémateuse, comparable à un infarctus pulmonaire.

Microscopiquement, l'aspect est celui d'une nécrose de coagulation. C'est ici que l'invasion vasculaire est la plus fréquente.

Les colonies mycéliennes peuvent être rares, comme si elles agissaient par leurs toxines (ROEGEL). La réaction cellulaire est très pauvre avec quelques lymphocytes.

En fait ces lésions infarctoïdes sont souvent abcédées en leur centre (YOUNG).

- La forme granulomateuse tuberculoïde n'a pas été rencontrée dans ce travail. Elle se voit surtout chez l'enfant comme dans le cas de VEDLER et de NEIMANN.

Pour SPENCER, la lésion de base est proche du tubercule, avec des cellules géantes qui contiennent souvent des fragments mycéliens déformés révélés par le PAS.

Par ailleurs, présence d'histiocytes, de lymphocytes, de polynucléaires.

Dans ces formes souvent chroniques sont décrites des réactions de fibrose (HUNT, WAHNER), d'artérite oblitérante (DES AUTELS, MAGHOUB) et même une véritable sclérose médiastinale (HUNT, PURI).

- En réalité cette classification est assez schématique et on peut parler souvent de "bronchopneumonie atypique hémorragique" (DE KOSTER).

L'atteinte bronchique ou bronchiolaire simultanée est en effet fréquente. Dans notre observation 8, le mycélium est dans la paroi bronchique et s'étend à la fois vers la lumière et dans les alvéoles adjacentes, réalisant un véritable "nodule bronchopneumonique aspergillaire". L'atteinte bronchique invasive est décrite assez souvent sous ventilation artificielle (7 cas de DE KOSTER, cas de DOURNOVO).

- Quant aux formes avec séquestres que nous avons rencontrées, nous admettrions volontiers qu'elles correspondent à une forme infarctoïde qui s'est compliquée d'excavation. Cette interprétation est en particulier fortement suggérée par les constatations anatomiques dans notre observation 1.

- Dans les autres organes, les lésions sont comparables avec nécrose, infarctus multiples (DELARUE) et aspects hémorragiques souvent rencontrés dans les lésions cérébrales (DELARUE).

On peut citer 1 cas de polysérite aspergillaire rapportée par ce même auteur (les 2 plèvres et le péricarde étaient atteints), la médiastinite sclérosante du cas chronique de HUNT et un aspect de méningite basilaire chez un malade de MEYER.

C H A P I T R E VII

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

INDIVIDUALITE DES ASPERGILLOSES INVASIVES

ET FORMES INTERMEDIAIRES

Nous avons rappelé dans le Chapitre I le polymorphisme de la pathologie pulmonaire due à *Aspergillus* et essayé de définir l'aspergillose invasive.

Nous voudrions ici, après le chapitre sur l'anatomie pathologique, revenir sur les caractères histologiques très spécifiques de cette atteinte.

Un fait est très précis, c'est la pénétration des filaments mycéliens au sein des structures histologiques humaines. Bien sûr très fréquemment, ces structures présentent quand on a l'occasion de les examiner des lésions plus ou moins avancées de nécrose, mais restent encore très reconnaissables.

Dans les autres maladies dues à *Aspergillus*, cette pénétration n'est jamais constatée. Dans l'aspergillome, le feutrage mycélien reste à la surface de la cavité parasitée et dans les lumières des bronches avoisinantes ou de drainage. Que la paroi soit revêtue d'un épithélium conservé ou qu'elle soit faite d'un tissu de granulation, les filaments mycéliens n'y pénètrent pas.

Dans l'aspergillose bronchique, les filaments mycéliens sont parfois trouvés dans le bouchon muqueux de la "mucoïde impaction", mais jamais ailleurs que dans les lumières bronchiques.

Dans la pathologie aspergillaire plus proprement allergique, il est possible qu'il s'agisse seulement d'allergie aux spores, sans développement du mycélium, ou tout au plus avec un développement limité à la surface des muqueuses respiratoires.

Ensomme, on peut discuter de la signification à donner à l'adjectif "invasif".

On peut sans doute admettre qu'il veut décrire le caractère diffusant, septicémique de cette forme^{d'}aspergillose.

Il nous paraît en tout cas particulièrement évocateur du caractère histologique sur lequel nous venons d'insister. Ainsi il ne paraîtra pas illogique de parler de forme invasive localisée dans certains de nos cas.

On peut penser que ce caractère d'invasion histologique est selon toute probabilité, le témoin de l'état de dépression immunitaire très particulier de l'hôte, alors que le caractère faiblement pathogène d'*Aspergillus* est tel que la majorité des êtres humains apparaissent inaptes à constituer de telles lésions.

Tout en mettant l'accent sur la personnalité très précise de l'aspergillose invasive, il faut cependant rappeler qu'il a été décrit des formes "frontières".

RILEY observe que dans un cas d'aspergillose allergique opéré pour des bronchectasies, du mycélium est visible dans des granulomes intra-tissulaires, sans qu'il y ait de nécrose.

Un patient de HENDERSON, atteint aussi d'une aspergillose allergique a fait une aspergillose invasive terminale.

Il s'agit de cas rares, et les deux fois, les malades recevaient d'assez fortes doses de corticoïdes.

Cela doit inciter à rester prudent pour ce traitement qui améliore par ailleurs bien les patients atteints de maladie de HINSON.

De même on rappellera ici que deux cas d'aspergillose invasive survenus plusieurs années après l'exérèse d'un aspergillome ont été rapportés (DEGOTT et coll, ROEGEL et coll.).

Il existe donc des cas rares où des aspergilloses superficielles peuvent devenir invasives, à la faveur d'une diminution des défenses de l'organisme.

Enfin, notre cas 10 pose le problème de la croissance post-mortem possible des *aspergillus*. Il existait en effet de petits bouquets aspergillaires intra-alvéolaires sans signes de réaction cellulaire et par ailleurs des signes d'autolyse cadavérique de la rate.

Pour OKUDAIRA cette absence de réaction cellulaire et ces signes d'autolyse des organes doivent suggérer une croissance post-mortem. Il a montré d'ailleurs qu'*Aspergillus* pouvait croître in vitro avec de faibles quantités d'oxygène.

C H A P I T R E V I I I

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

NECESSITE D'UN DIAGNOSTIC PRECOCE

ET SES MOYENS

L'étude des grandes séries de la littérature montre que le diagnostic est souvent fait à l'autopsie. Ainsi sur les 38 patients leucémiques atteints de BODEY, 1 seul est diagnostiqué de son vivant. De même 7 seulement sur les 93 cas de MEYER. Dans nos cas, le diagnostic n'a été fait que 3 fois et assez tardivement.

Or il s'agit d'une affection à évolution extensive, rapidement fatale. Et il apparaît bien que le traitement antifongique n'a de chance d'avoir une certaine efficacité que s'il est très précoce.

Nous avons vu que l'étude mycologique de routine et la sérologie sont souvent prises en défaut. C'est pourquoi on a proposé d'autres méthodes diagnostiques qui sont par ordre "d'aggressivité" croissante :

- . la fibroscopie bronchique
- . le brossage sans fibroscope
- . la ponction transtrachéale
- . la ponction aspiration transthoracique
- . la ponction biopsie transthoracique
- . la biopsie chirurgicale.

- La fibroscopie bronchique :

C'est une méthode en elle-même peu dangereuse et bien supportée qui permet plusieurs types de prélèvements :

a) l'aspiration lavage peut recueillir les sécrétions provenant d'un territoire déterminé.

b) la biopsie d'un séquestre intrabronchique qui a permis de faire le diagnostic dans notre observation 5, est un fait semble-t-il unique dans la littérature et probablement fortuit.

c) le brossage bronchique distal, qui peut être guidé par la radioscopie télévisée, est une méthode non dangereuse. Il est désormais régulièrement employé pour le diagnostic de la pneumopathie à Pneumocytis carini. Dans nos observations, l'aspiration a été positive deux fois (obs. 5 et 6), négative une fois (Obs.7).

MATTHAY (1977) rapporte 25 examens avec un diagnostic d'infection spécifique dans 14 cas, dont deux cas d'aspergillose. DANRIGAL (1973) a eu deux cas diagnostiqués par ce moyen.

Comme pour les expectorations, la présence de filaments mycéliens à l'examen direct aura une grande valeur cependant le fibroscope peut être contaminé par les sécrétions nasopharyngées et on devrait pratiquer une méthode de prélèvements protégés (CHARPIN).

d) La biopsie transbronchique n'est pas dépourvue de danger (pneumothorax et hémoptysies) chez ces malades fragiles présentant souvent des troubles de la coagulation. Elle a été pratiquée par MATTHAY (1977) et CUNNINGHAM (1977) qui insiste sur les hémorragies plus fréquentes chez les patients urémiques. Ce dernier auteur obtient 42 % de diagnostic étiologique par cette méthode. Cette biopsie doit de toute façon être unilatérale.

- Le brossage sans fibroscope a été proposé (FINLEY 1974 - GENOE 1972). Il se pratique avec une sonde spéciale dirigée sans scopie. Il donne de temps en temps des hémorragies et des pneumothorax. Il a donné de bons résultats à ces auteurs pour pneumocystis et aspergillus.

- La ponction transtrachéale a été proposée par PECORA (1959). Elle se fait avec une aiguille fine à travers la membrane cricothyroïdienne et permet d'introduire un fin cathéter dans la trachée. On fait alors un lavage au sérum physiologique qui permet étalements et prélèvements. Cette méthode supprime la contamination haute (13 fois stérile chez 13 volontaires de PECORA 1963).

Elle a été pratiquée 5 fois dans la série de DE KOSTER (1973), donnant 4 cultures positives dans 5 cas d'aspergillose aiguë.

Elle se complique cependant quelquefois d'emphysème sous-cutané et médiastinal (PECORA 1963) surtout chez les patients présentant une toux sévère.

De toute façon le patient doit rester 1/2 journée allongé après l'examen.

AISNER (1976) a même proposé un brossage transtrachéal par la même voie mais avec semble-t-il des incidents sérieux.

- La ponction aspiration transpariétale a donné de bons résultats à BANDT (1972) avec une aiguille fine de type ponction lombaire n°18. Cet examen lui a permis de faire 19 fois le diagnostic dans 25 cas de pneumopathies chez des immunodéprimés. GREENMAN (1975) obtient 35 % de diagnostics. Il n'y a pas d'accidents graves.

- La ponction biopsie à l'aiguille tranchante est plus risquée chez ces sujets fragiles. BANDT signale des accidents avec l'aiguille de Franklin-Silvermann.

CUNNINGHAM qui propose une "trephine-biopsy" (aiguille perforante) incite à la prudence chez les sujets immunodéprimés et urémiques. Il observe 60 % de pneumothorax et des hémorragies.

Cette méthode ne donne d'ailleurs pas à ces auteurs de résultats sensiblement meilleurs que la précédente et semble donc devoir être écartée.

- La biopsie chirurgicale reste indiquée dans certains cas. Elle a été utilisée dans les formes subaiguës de l'enfant et de l'adulte (NEIMANN, VEDDER, HUNT).

Certains n'hésitent pas à l'appliquer aux formes aiguës quand d'autres méthodes ont échoué et même chez un malade dans un état très critique (BURTON), cette méthode a permis le diagnostic et la guérison.

Ainsi MARSAC (1977) a fait pratiquer 13 biopsies sous anesthésie générale chez des malades présentant une pneumopathie d'origine inconnue avec détresse respiratoire. L'intervention dure 20 à 30 minutes, sans mortalité per-opératoire. Elle a permis de découvrir dans 5 cas des lésions spécifiques diverses mais il n'y avait pas d'aspergillose dans cette série. 9 patients sur 13 ont guéri.

La même méthode a permis à GREENMAN de faire un diagnostic étiologique dans 65 % des cas de biopsie chirurgicale.

En conclusion, il faut essayer de déterminer une conduite à tenir pour le diagnostic et d'établir une "hierarchie" des méthodes utilisables.

Pour WILLIAMS en cas de pneumopathie chez un immunodéprimé, cette hiérarchie est :

- 1) l'aspiration transtrachéale
- 2) l'aspiration transthoracique à l'aiguille fine surtout en cas de lésion localisée sous corticale.
- 3) la biopsie pulmonaire chirurgicale au besoin après transfusion plaquettaire.

Pour WILLIAMS, la fibroscopie n'a pas fait ses preuves dans cette indication.

Dans nos cas c'est cette méthode qui a été utilisée 3 fois permettant deux diagnostics, mais avec un faux négatif.

C'est aussi la méthode de choix pour d'autres auteurs français (DANRIGAL, CAUBARRERE) car elle est bien supportée et permet des prélèvements multiples, mais on doit éviter la biopsie transbronchique chez ces malades fragiles.

Dans les hémapathies CAUBARRERE distingue les cas de pneumopathie survenant en période d'aplasie où les méthodes agressives sont difficilement applicables et les cas survenant en période de rémission où l'exploration est plus aisée. Dans ce dernier cas, la biopsie chirurgicale doit être envisagée si nécessaire.

Elle distingue aussi les pneumopathies localisées et diffuses. Ces dernières retentissent sur l'hématose mais ne doivent pas faire récuser absolument la biopsie chirurgicale en raison de l'importance d'un diagnostic exact.

C H A P I T R E I X

-X-X-X-X-X-X-X-X-X-X-

THERAPEUTIQUE ET PREVENTION

1°/ LA CHIRURGIE

Son rôle est illustré par notre observation 6 où elle a permis de guérir une forme invasive localisée avec grelot chez un leucémique en rémission. La lésion n'avait en effet pas diminué après un traitement antifungique de 12 jours à fortes doses (amphotéricine + fluorocytosine).

Dans la littérature un cas semblable est rapporté par MEYER : guérison par résection cunéiforme d'une forme localisée et excavée avec image de "fungus ball" au cours d'une léucémie aiguë et à la faveur d'une rémission. Donc ce cas est très semblable au notre.

DE KOSTER rapporte un cas d'aspergillose invasive lobaire associée à une tuberculose, survenant précocément après une bilobectomie droite pour néoplasme bronchique. Après échec de l'amphotéricine IV, l'exérèse du lobe restant amena la guérison.

Le cas de BARIETY, POULET et MOROD (1961) a aussi guéri chirurgicalement. Il s'agissait d'une forme apparemment primitive et cliniquement pseudo-néoplasique.

Dans le cas de MAGHOUB, il s'agit d'une forme granulomateuse à A.Flavus chez un soudanais.

Il s'agit à notre connaissance des seuls cas de guérisons chirurgicales publiées dans des aspergilloses certainement invasives. La place de la chirurgie, en dehors d'un rôle diagnostique éventuel, est donc limitée aux cas localisés ne répondant pas aux antifungiques.

2°/ LES ANTIFUNGIQUES

a/ L'AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE ^R) est un antifungique majeur, utilisé avec succès dans les candidoses profondes, les cryptococcoses, l'histoplasmoses et des mycoses "exotiques".

Elle agit sur la membrane des champignons. Elle passe très peu la barrière intestinale et doit être utilisée de préférence par voie intra-veineuse en perfusion, mais aussi par voie locale. Le maniement est assez délicat, avec des réactions d'intolérance (fièvre, frissons, nausées, phlébite, hypokaliémie, voire choc) prévenues par une injection de 25 mg d'HYDROCORTISONE par perfusion, (ce qui pourrait toutefois favoriser les accidents cardiaques par surcharge et hypokaliémie, ^{pour CHUNG} ou de l'ASPIRINE et des antihistaminiques.

Les doses doivent être progressives (10 à 20 mg le premier jour chez l'adulte) pour atteindre 1 mg/kg/jour en quelques jours voire 2 mg/kg/jour un jour sur deux, car la survie plasmatique est assez longue et BURTON a même pu espacer l'administration jusqu'à une fois tous les 15 jours avec un bon effet thérapeutique.

Les accidents rénaux vont de l'hyperazotémie transitoire jusqu'à la néphrite tubulo-interstitielle irréversible par effet cumulatif surtout à partir de 4 à 5 grammes au total (ACARD - FORGAN SMITH). Le MANNITOL ne réduit pas cette toxicité (BULLOCK) comme certains l'avaient cru. La diffusion dans les liquides interstitiels et le LCR est faible.

La CMI pour les aspergillus est variable selon les auteurs (techniques et milieux de cultures différents) et selon les souches. Elle était de 15,6 μ g/ml pour notre cas 5 (A.fumigatus) et de 62,5 μ g/ml pour A.fumigatus dans notre cas 6 (Dr GUINET, I.PASTEUR). DROUHET (1968) trouve des CMI de 0,6 à 2,5 μ g/ml pour 4 souches d'A.fumigatus et 10 μ g pour un autre. Mais d'autres auteurs trouvent 40 μ g et HERMANS cite des chiffres de 1 à 40 μ g/ml. A.niger serait plus sensible (0,12 μ g/ml). Un effet d'inhibition à 50 % serait obtenu pour des taux plus faibles (DROUHET).

Or par perfusion de 10 à 30 mg, on obtient seulement des taux sériques 18 heures après de 0,33 à 2 μ g/ml (DROUHET 1961) ce qui est confirmé par d'autres auteurs. Ces taux se maintiennent plusieurs jours mais sont donc théoriquement peu fungistatiques.

D'autres auteurs (KYRIAKIDES, BURTON) étudient le pouvoir fungistatique du sérum du malade vis à vis de sa propre souche et

ajustent la dose pour que la dilution 1/2 soit fungistatique, de qui permettrait d'utiliser des doses plus faibles et plus espacées.

- Les résultats sont inconstants et WILLIAMS en a fait la revue dans la littérature. Les échecs semblent en partie dûs à la mise en route tardive du traitement et à la gravité de la maladie sous-jacente comme dans notre cas 5 et les cas de MEYER et YOUNG.

Toutefois MC.BACH a un décès chez un greffé rénal malgré 3 mois de traitement et l'arrêt de l'immunodépression thérapeutique.

Les succès tendent à augmenter mais semblent dépendre de la maladie sous-jacente :

- . les formes apparemment primitives sont trop rares pour se faire une idée. SCHOEPPF a eu une guérison bien qu'il n'y ait pas de preuve histologique.

- . chez les greffés on a un certain nombre de succès quand le diagnostic est fait précocément (BURTON, KYRIAKIDES) mais on est contraint à diminuer beaucoup l'immunosuppression et parfois à sacrifier le transplant.

- . dans les maladies malignes les résultats sont en progrès (2 guérisons sur 9 cas de PENNINGTON, 4 sur 10 de SCHAEFER) et dépendraient pour certains des transfusions de leucocytes associées (1 cas de GERCOVICH), ce qui est contredit par d'autres (PENNINGTON, AISNER qui obtient 3 guérisons sur 11 cas). GERCOVICH constate une rechute de l'aspergillose un an après l'arrêt de l'amphotéricine (110 mg seulement en tout) et MEYER une rechute fatale deux mois après une dose totale de 600 mg.

- En aérosols, l'amphotéricine en solution colloïdale dans l'eau distillée (25 mg dans 5 ml) donne des gouttelettes de diamètre inférieur à 8 μ pouvant atteindre les bronches distales (EISENBERG). On donne 40 mg par jour environ. Toutefois on ne connaît pas de guérison par cette seule technique. DE KOSTER a eu 1 bon résultat avec des instillations trachéales associées à la fluorocytosine per os.

- La voie rachidienne est possible à la dose de 0,5 à 1 mg chaque fois en associant 20 mg d'HYDROCORTISONE. Les injections peuvent se faire tous les 3 jours (ACAR).

CASTELLINO a obtenu la guérison d'une forme excavée chez un greffé cardiaque en instillant 865 mg au total, en deux mois, avec de l'iodure de potassium, par un cathéter transthoracique comme cela avait été proposé pour l'aspergillome avec des succès inconsistants.

b/ La 5 FLUOROCYTOSINE (ANCOTIL^R) est un inhibiteur métabolique qui peut être administré per os ou en perfusion et qui donne de rares effets secondaires (leucopénie et neutropénie; troubles hépatiques biologiques, diarrhée, rash d'après BENNETT). Elle diffuse bien dans les tissus et le LCR.

Cependant la CMI pour les aspergillus est très variable d'une souche à l'autre (STEER trouve pour 2 souches des CMI supérieures ou égales à 500 µg/ml et pour 3 autres $\leq 3,9 \mu\text{g/ml}$). Pour nos 2 malades elle était de 1000 µg/(Dr GUINET, I.PASTEUR). Or avec 150 mg/kg/jour on obtient des concentrations de 50 à 100 µg dans le sérum (HERMANS).

En clinique, employée seule, elle a pu guérir une ostéochondrite aspergillaire (VANDEVELDE), une atteinte méningée et 4 suppurations pulmonaires sur 8 (ATKINSON) mais a échoué pour un abcès cérébral (STEER).

DE KOSTER l'a utilisé en aérosols avec peu de succès.

L'association avec l'amphotéricine B semble additive ou légèrement synergique (BENNETT) et a obtenu de bons résultats en clinique (DROUHET 1976, qui recommande 200 mg/kg/jour de 5 fluorocytosine) mais l'amphotéricine pourrait accroître la toxicité de la fluorocytosine (MEDOFF).

c/ Le MICONAZOLE (DAKTARIN^R) est un nouvel antifongique actif par voie orale, disponible depuis peu. Après absorption orale

d'1 gramme de produit (8 comprimés) on trouve un taux sanguin de 1 μ g/ml. In vitro A.fumigatus fortement inhibé par des concentrations avoisinant 10 μ g/ml ~~est~~ faiblement inhibé avec 1 μ g/ml. Une dose de 12 à 24 comprimés par jour est donc recommandée dans le traitement de l'aspergillose. Une forme injectable est en cours d'expérimentation.

En clinique, STILLE a traité 6 patients par voie IV (en général 800 mg/j en deux perfusions). Ces patients étaient probablement atteints d'aspergillose parenchymateuse mais il n'y avait pas de preuves histologiques. Il y a eu 3 succès cliniques et mycologiques et 1 succès mycologique. Un malade a fait une phlébite locale, un autre un rash.

J. WEMEAU et coll. notent une amélioration clinique et radiologique dans 1 cas, avec 1,2 g par voie IV pendant 1 mois puis relais à la même dose per os pendant un mois.

KRISTENSEN a essayé une triple association (amphotéricine B en IV, Miconazole en IV, 5 fluorocytosine per os) dans 2 cas d'aspergillomes. Il a trouvé pour les deux souches d'A.fumigatus une synergie in vitro entre l'amphotéricine B et la fluorocytosine et entre l'amphotéricine et le miconazole. L'amélioration a été partielle, mais on sait que dans l'aspergillome il n'existe pas pour l'instant de traitement médical efficace.

Le miconazole semble donc un médicament d'avenir dans l'aspergillose, peut-être surtout en association. Sa toxicité semble faible.

d/ D'autres médicaments ont été proposés :

- la nystatine (MYCOSTATINE^R) : elle ne passe par la barrière intestinale et est trop toxique pour être utilisée par voie parentérale, bien qu'elle soit plus active in vitro que l'amphotéricine B vis à vis d'Aspergillus.

Par aérosols VEDDER a obtenu la guérison d'une forme granulomateuse de l'enfant avec atteinte pulmonaire et cutanée. Il a utilisé de fortes doses administrée toute la nuit sous une tente

à aérosols. Il a obtenu ainsi des taux plasmatiques mesurables de nystatine. TAYAMA a obtenu une guérison dans 1 cas exactement semblable.

A ce propos on peut redire que dans ces formes granulomateuses, la réaction immunitaire de l'organisme semble forte. CONEN a d'ailleurs rapporté une guérison spontanée dans 1 cas semblable. On ne peut donc les comparer aux formes nécrotiques et infarctoïdes dans lesquelles on n'a pas rapporté de guérison par la nystatine.

D'ailleurs, la poudre de nystatine pour aérosols n'est plus disponible actuellement, et elle avait l'inconvénient de boucher les pores des nébuliseurs.

- le clotrimazole semble abandonné. Le taux sanguin du produit diminuait rapidement au cours du traitement par un mécanisme d'induction enzymatique (BENNETT). Par ailleurs, il était peu efficace pour CROMPTON.

- la natamycine (PIMARICINE) est utilisable seulement en aérosols et n'est pas commercialisée en France. Elle a déçu HENDERSON dans des cas d'aspergillose non invasive.

Par contre, KENNEDY a eu de bons résultats en l'utilisant avec un respirateur en pression positive intermittente à la dose de 2,5 mg 4 fois par jour, pendant plusieurs semaines. Il s'agissait de 2 formes invasives probables (pas de preuves histologiques) survenues en dehors d'affections malignes.

- la nitro-5 hydroxyquinoléïne (NIBIOL^R) serait active sur de nombreux champignons in vitro, mais un peu moins sur *Aspergillus* (DAOULAS). Il n'y a pas d'étude clinique de ce produit.

- la diiodo hydroxyquinoléïne (DIREXIODE^R) a donné quelques résultats à HORSFIELD dans des formes non invasives (4 améliorations marquées sur 10 cas).

- le chlorydrate d'émétine a été proposé par JESIOTR. Il a eu un très bon résultat dans 4 cas (2 bronchites, 1 forme parenchymateuse chronique, 1 otite) avec des doses de 5 à 6 cg par jour chez l'adulte. Les souches étaient sensibles in vitro.

- la rifampicine et la tétracycline ont une faible action antifongique in vitro, qui est fortement potentialisée par l'amphotéricine B (MEDOFF et KOBAYASKI). Cet effet a été confirmé par la rifampicine chez la souris (ARROYO et MEDOFF) et en clinique humaine (observation de RIBNER et coll.). Des études ultérieures semblent cependant nécessaires.

- les oestrogènes : MOHR trouve que des souches d'*Aspergillus* sont complètement inhibées par l'oestradiol (0,05 ~~µ~~g/ml) ce qui expliquerait la plus grande fréquence des cas masculins, comme nous l'avons observé nous même (9 cas sur 10).

3°/ EN PRATIQUE devant une aspergillose invasive il faut :

- Proposer la chirurgie dans les formes localisées résistant au traitement médical, si l'état général du malade le permet.

- Quant au traitement médical qui doit être toujours entrepris, il devrait être guidé par des études plus poussées des CMI des différentes drogues et de leurs associations.

Actuellement, on utilise surtout l'association amphotéricine B et 5 fluorocytosine, mais le miconazole et la rifampicine devraient prendre place dans des schémas thérapeutiques. La 5 fluorocytosine en effet se voit reprocher un certain effet myélodépresseur qui pourrait être dangereux dans les hémopathies.

- Dans ces recherches thérapeutiques, on se heurte au fait qu'il s'agit d'une affection rare.

Néanmoins, on semble se diriger vers des antibiothérapies multiples et au long cours comme pour la tuberculose. En effet, les

médicaments n'ont qu'un effet fungistatique sur *Aspergillus* et des rechutes tardives sont possibles (GERCOVICH).

4° / LA PREVENTION

L'aspergillose est une infection exogène que l'on devrait pouvoir prévenir, mais comme on l'a vu les spores d'*Aspergillus* sont ubiquitaires.

- Plusieurs auteurs qui ont constaté des cas multiples et rapprochés d'aspergillose dans des unités de greffe d'organes, ont incriminé les bouches d'aération. Elles étaient contaminées par des déjections de pigeons contenant *Aspergillus* (KYRIAKIDES, BURTON).

- AISNER a constaté 8 cas d'aspergillose après un changement de locaux dans un hôpital. Il incrimine les matériaux d'isolation des plafonds des nouveaux locaux. La pousse de moisissures, dont *Aspergillus*, a été constatée à ce niveau.

- De même ROSE a observé 11 cas d'aspergillose invasive terminale sur une période de quelques mois, survenus chez des malades graves hospitalisés dans de vieux locaux à aération naturelle. Après transfert des malades dans un hôpital neuf où existait une aération artificielle avec filtrage de l'air sans recirculation, il n'a plus constaté de cas d'aspergillose.

Par ailleurs, les cultures faites à partir de l'air étaient positives pour *Aspergillus* dans le vieil hôpital, négatives dans le neuf.

Ainsi les patients immunodéprimés ou en aplasie vont surement tirer bénéfice des techniques d'isolement et surtout de l'aération par un air stérilisé en particulier par la méthode du flux laminaire.

- Une prévention médicamenteuse est-elle possible ?

Des progrès ont été réalisés pour des germes endogènes (entérobactéries, candida) et exogènes probables (toxoplasme, pneumocystis carinii).

Pour Aspergillus il manque une drogue très efficace et maniable. Peut-être le miconazole sera-t-il utilisable dans cette indication ?

MICHAUX a montré qu'il semble prévenir efficacement la survenue des candidoses graves au cours des hémopathies, à la dose de 1,5 g per os (12 comprimés). Il n'a pas observé d'aspergillose grave chez les 86 patients soumis à cette prévention, mais ce résultat ne permet pas de conclure définitivement, vue la rareté de cette infection et l'absence de groupe témoin dans cette étude.

CONCLUSIONS

- - - - -

Nous avons étudié 10 observations d'aspergillose pulmonaire invasive.

- six cas sont survenus chez des patients atteints d'hémopathies graves, 1 cas chez un malade atteint de cancer pulmonaire et 3 cas chez des sujets fragilisés, dont un atteint d'une spondylarthrite ankylosante évoluée traitée par la phénylbutazone.

La corticothérapie semble avoir joué un rôle favorisant net dans 4 cas.

- six cas ont été prouvés par culture ou par la présence de têtes fertiles typiques dans les tissus. L'aspect histologique est évocateur dans les autres cas.

- L'évolution en est très grave. Dans 4 cas l'issue fatale semble la conséquence directe de l'aspergillose, après une évolution d'11 à 60 jours. Mais bien souvent il faut faire aussi la part de la maladie préexistante. La survenue de 5 cas en un an dans un service d'hématologie semble bien correspondre à un accroissement actuel du risque et en fait un problème préoccupant.

- Cliniquement, l'affection s'est présentée comme une pneumopathie fébrile le plus souvent unilatérale, résistant aux antibiotiques et simulant une fois un tableau d'embolie pulmonaire.

- Du point de vue radiologique, on a rencontré 3 fois une image en grelot intracavitaire par séquestre. Elle doit être différenciée de l'image de l'aspergillome, sur le contexte clinique et la notion fréquente d'une radiographie normale quelques jours avant.

- L'anatomie pathologique est caractérisée par l'importance de la nécrose et surtout par l'invasion des différents tissus

y compris parfois les vaisseaux. Nous n'avons observé qu'une extension extra-pulmonaire au niveau du péricarde.

- Le diagnostic devrait pouvoir être fait plus souvent du vivant du malade (3 cas sur 10 seulement dans notre série). Il faut sans doute multiplier les prélèvements par fibroscopie bronchique. Nous n'avons pas l'expérience des méthodes plus "aggressives" qui devraient être envisagées parfois vu l'importance du diagnostic précis et la sévérité du pronostic. La sérologie a donné des résultats encourageants, mais il faut connaître la possibilité de faux négatifs. L'immunofluorescence paraît un examen sensible et son résultat peut être obtenu rapidement.

- Quant au traitement, nous avons observé une guérison chirurgicale chez un leucémique en rémission, ce qui est très rare.

Le traitement médical est basé actuellement sur l'amphotéricine B et la 5 fluorocytosine avec des résultats inconstants. Ceux-ci devraient être améliorés par l'apport de nouvelles molécules et d'associations synergiques.

- La prévention de cette infection exogène semble s'orienter vers la création de chambres à atmosphère stérile pour les malades "à risque".

Vu, le Doyen de l'U.E.R.

ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur R. TOURAINÉ

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, 1e 31 MAI 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- ABELANET R. : Parasitoses, mycoses et actinobactérioses pulmonaires,
in ROUJEAU J. Anatomie pathologique respiratoire, Expansion scientifique, Paris 1976.
- ACAR F., SICARD D. : Chimiothérapie des mycoses profondes.
Rev. Prat. 1968, 19, 2965-2971
- AISNER J., SCHIMPF SC., BENNET JE., YOUNG WM., WIERNICK PH. :
Aspergillus infections in cancer patients : association with fire-proofing materials in a new hospital.
JAMA, 1976, 235, 411-412.
- AISNER J., KVOLS LK., SICKLES EA. et coll :
Transtacheal selective bronchial brushing for pulmonary infiltrates in patients with cancer.
Chest, 1976, 69, 367-371
- AISNER J., SHIMPFF SC., WIERNICH PH. :
Treatment of invasive aspergillosis. Relation of early diagnosis and treatment to reponse.
Ann. Int. Med. 1977, 86, 539-543
- ALTMAN AR. :
Thoracic wall invasion secondary to pulmonary aspergillosis : a complication of chronic granulomatous disease of childhood.
Am. J. Roentgenol. 1977, 129, 140-142
- ARROYO J., MEDOFF G., KOBAYASHI GS.;
Therapy of murine aspergillosis with amphotericin B in combination with rifampin or 5-fluorocytosine.
Antimicrob. agents chemother. 1977, 11, 21-25
- ASLAM PA., EASTRIDGE CE., HUGUES FA. :
Aspergillosis of the lung-an eighteen year experience.
Chest, 1971, 59, 28-32

- ATKINSON WR., ISHMAN WL. :
5-fluorocytosine treatment of meningeal and pulmonary aspergillosis.
Am. J. Med. 1973, 22, 496-504
- BACH JF. :
The mode of action of immunosuppressive agents.
North Holland - American Elsevier 1973
- BACH MC et coll :
Influence of rejection therapy on fungal and acardial infections in renal transplant recipients.
Lancet 1973, I, 180-184
- BAKER RL. :
Leukopenia and therapy in leukemia at factors predisposing to fatal mycoses (mucormycosis, aspergillosis and cryptococcosis).
Am. J. Clin. Path. 1962, 37, 352-373
- BAKER PL., BLANK M., CATTALINO RA. :
Needle diagnosis of pneumonitis. Value in high risk patients.
JAMA. 1972, 221, 1578-1580
- BALOGH M., GIBBS JD., CRAIG S. et coll :
The general and specific immune response to pulmonary aspergillosis.
Am. Rev. Resp. Dis. 1975, 112, 799-805
- BARBIER M., FORTAT J., MONOD C. :
Les manifestations bronchiques et pulmonaires de l'aspergillose autres que l'aspergillose bronchoectasique.
J. Franç. Med. Chir. Thorac. 1961, 15, 543-545
- BUCH AC. :
Diffuse bronchopulmonary aspergillosis.
Thorax, 1961, 16, 144-152
- BUNNATT JR. :
Diagnosis and therapy of systemic mycoses in the immunosuppressed host.
Transpl. Proc. 1973, 2, 1255-1257
- CHAMBERLAIN JR. :
Chemotherapy of systemic mycoses.
N. Engl. J. Med. 1974, 290, 320-323

- BERLAND H., VOGELEISEN M., BRUMONI A. et coll :
Aspergillose pulmonaire diffuse et granulocytopathie.
Ann. Pediat. 1973, 20, 177-186
- BERTRAND G., BASLE M., ALQUIER PH., NORVAL O., DESTOMBES P. OURY M.
S. Sem. Hôp. Paris 1972, 48, n° 40, 2599-2606
- BIENTZ MG. : Septicémie aspergillaire et asp. disséminée
Le poumon du transplanté rénal.
Thèse Paris 1972 n° 143
- BIENTZ MG., ROCHEMAURE J. :
Infections opportunistes du poumon.
Encycl. Med. Chir. Paris, 1975, 6003A10. Poumon.
- BIGUET J., FRUIT J., VERNES A., CAPRON A. :
La réaction de fixation du complément et l'immunoélectro-
phorèse appliquées au diagnostic immunologique de l'asper-
gillose pulmonaire.
Rev. Immunol. (Paris) 1970, 34, 193-203
- BODEY G.P.;
Fungal infections complicating acute leukemia.
J. Chron. Dis. 1966, 19, 667-687
- BODEY GP., POWELL RD., HERSH EM., YETERIAN A., FREIREICH EJ. :
Pulmonary complications of acute leukemia.
Cancer 1966, 19, 781-793
- BODEY GP., BUCKLEY M., SATHE S. et coll :
Quantitative relationship between circulating leukocytes
and infection in patients with acute leukemia.
Ann. Int. Med. 1966, 64, 328-340
- BONNIOT JP. :
Aspergillose pulmonaire invasive apparemment primitive
à évolution suraiguë.
Thèse Paris, Kremlin-Bicêtre, 1974.
- BORREL D., OBERLING F., BATZENSCHLAGER A. :
Aspects anatomo-cliniques des aspergillooses aiguës.
J. Med. Strasbourg 1976, 7, 209-214
- BRAHIMI M. :
Complications fongiques au cours des hémopathies malignes.
Thèse Paris, Bichat 1974.

- BROCARD H., GALLANEDEC CH., AKOUN G. :
Les mycoses pulmonaires.
Rev. Prat. 1968, 19, 2939-2948
- BUJAK JS., KWEN-CHUNG KJ., CHUSID MJ. :
Ostéomyélite et pneumonia in a boy with chronic granulomatous disease of childhood caused by a mutant strain of *A.nidulans*.
Amer. J. Clin. Path. 1974, 61, 361-367
- BURKE BJ., STARRING FK., PARRY TE. :
Disseminated aspergillosis.
Thorax, 1970, 25, 702-707
- BURKE PS., COLTMAN CA.Jr :
Multiple aspergilomus in acute leukemia.
Cancer 1971, 28, 1289-1292
- BURTON JR., ZACHERY JB., BESSIN R. et coll. :
Aspergillosis in four renal transplant recipients. Diagnosis and effective treatment with amphotericine B.
Ann. Int. Med. 1972, 77, 383-388
- CAMPBELL MJ., CLAYTON YM., :
Bronchopulmonary aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89, 186-196
- CAPLAN HI., FRISCH E., HOUGHTON JD., et coll :
Aspergillus fumigatus endocarditis. Report of a case diagnosed during life.
Ann. Int. Med. 1968, 68, 378
- CASTELLINO RA., GOLSTEIN HM., STINSON EB., GRIEPP RB. :
Needle aspiration biopsy technique in pulmonary disease : application to therapy.
JAMA, 1970, 213, 463-464
- CAUBARRERE I. :
Les pneumopathies infectieuses au cours de la chimiothérapie des hémopathies malignes.
Rev. Prat. 1976, 26, 2051-2060

- CHARPIN J., OBRESSER P., BOUTIN C. et coll :
Etude lors d'une série de bronchoscopies de la flore
fungique des bronches.
Rev. Tuber. Pneumo. 1964, 28, 433-438
- CHICK E.W., DURHAM NC. :
Enhancement of aspergillosis in leukemia chicken.
Arch. Path. 1963, 75, 81-84
- CHUNG D.K., KOENIG MG. :
Reversible cardiac enlargement during treatment with
amphotericin B and hydrocortisone. Report of three ca-
ses.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1971, 103, 831-841
- CODISH SO., TOBIAS JS. :
Managing systemic mycoses in the compromised host.
JAMA 1976, 235, 2132
- COMSTOCK GW., PALMER CE, STONE RW., GODMAN NL. :
Fungi in the sputum of normal men.
Mycopath. Mycol. Appl. 1974, 54, 55-62
- CONANT NE., SMITH DT., BAKER RD., CALLAWAY JL. :
Manual of clinical mycology.
3e edition. W.B. Saunders CO 1971
- CONEN PE., WALKER GR et coll :
Invasive primary aspergillosis of the lung with cerebral
metastasis and complete recovery.
Dis. Chest 1962, 42, 88-94
- COUDERT J., DESPEIGNES J., BATTESTI MR. :
Résultats d'une enquête sérologique relative à l'asper-
gillose. Confrontations avec les examens mycologiques
et les données cliniques.
Lyon Med. 1966, 216, 1573
- CROPTON^M G.H., MILNE LJR., :
Treatment of bronchopulmonary aspergillosis with clotri-
mazole.
Br. J; Dis. Chest 1973, 67, 301-307
- CROMPTON GK. et coll. :
Pulmonary fibrosis, pulmonary tuberculosis and ankylosing
spondylitis. Brit. J. Dis. Chest 1974, 68, 51-56

- CUNNINGHAM JH., ZAVALA DC., CORRY RJ., KEIM LW. :
Trepine air drill, bronchial brush, and fiberoptic transbronchial lung biopsies in immunosuppressed patients.
Am. Rev. Resp. Dis. 1977, 115, 213-220.
- DANRIGAL A. et coll. :
Diagnostic des pneumopathies opportunistes des immuno-déprimés.
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 2203
- DAOULAS R., FLOCH J.J., LABOUCHE F. :
Les mycoses : traitement par la nitro 5 hydroxyquinoléïne.
Nouv. Presse Med. 1973, 17, 1135-1136
- DEGOTT CL., POTET F., WERNER P., LESOBRE R. :
Aspergilliose pulmonaire diffuse survenant 4 ans après l'exérèse d'un aspergillome.
Ann. Med. Interne 1977, 124, 135-140
- DE KOSTER JP., TOMBROFF M., VEREESTRATEN J. et coll :
L'aspergilliose broncho-pulmonaire aiguë.
Lille Médical 1973, 18, 1062-1074
- DELACRETAZ J., GRIGORIU D., DUCCEL G. :
Atlas de mycologie médicale.
Masson, Paris 1974.
- DELARUE J., DIEBOLD J., NOUREY G. :
Aspects anatomopathologiques des aspergilloses compliquant les leucémies.
Arch. Anat. Path. 1971, 19, 135-145
- DE LEEUW I., BUYSENS N. :
Céto-acidose diabétique fatale sur aspergilliose pulmonaire fulgurante.
Le diabète 1973, 21, 35-38
- DES AUTELS EJ., HOFFMAN OR., MONTES M. :
Invasive pulmonary aspergillosis. Difficulties in establishing the diagnosis and distinguishing primary from secondary infection.
Dis. Chest 1962, 42, 208-213
- DEVULDER B., TONNEL A.B., :
Les mycoses pulmonaires aiguës.
Rev. Prat. 1974, 24, 3317-3322

- DOURNOVO P., GARAIX JP., CORCELLE P., POISRON B., AYRAL X. :
Aspergillose bronchopulmonaire aiguë non septicémique.
Observation chez un malade sans déficit immunitaire patent.
Nouv. Presse Med. 1978, 7, 1093-1095
- DROUHET E., :
Action de l'amphotéricine B dans les mycoses profondes.
Sem. Thérapeut. 1961, 101
- DROUHET E., SEGRETAIN G., MARIAT P. :
Diagnostic de laboratoire des mycoses. Améliorations récentes des méthodes de diagnostic immunologique et mycologique.
Rev. du Prat. 1968, 19, 2863-2898
- DROUHET E. :
Some biological activities of antifungal antibiotics and their mode of action.
Symposium Ciba : systemic mycoses. 1968
- DROUHET E., LAMEY L., SEGRETAIN G. :
Valeur de l'immunoprécipitation et de l'immunofluorescence indirecte dans les aspergilloses bronchopulmonaires.
Ann. Inst. Pasteur 1972, 123, 379-395
- DROUHET E., DUPONT B. :
Infections mycosiques et parasitaires au cours des traitements immunosuppresseurs.
Path. Biol. 1978, 24, 99-116
- DRUTZ DJ., SPICKART A., ROGER DE. et coll :
Treatment of disseminated mycotic infections. A new approach of amphotéricine B therapy.
AM. J. Med. 1968, 45, 405-418
- DUMONT Janick :
L'apport diagnostique de la réaction d'Ouchterlony dans l'aspergillose pulmonaire.
Thèse Lyon 1972
- DUNIEWICZ M. et coll :
Aspergillose disséminée aiguë.
Pédiatrie 1968, 23, 329-337

- EDGE JR. et coll. :
Pulmonary aspergillosis in an unselected hospital population.
Chest 1971, 59, 407-413
- EDWARDS G., LATOUCHE CJP. :
The treatment of bronchopulmonary mycoses with a new antibiotic : Pimaricin.
Lancet 1964, 1, 1349-1353
- EISENBERG R.S., OATWAY WH. :
Nebulization of amphotericin B.
Amer. J; Resp. Dis. 1971, 103, 289-292
- EPSTEIN SM, VERNEY E., MIALE TD., SIDRANSKY H. :
Studies on the pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis.
Amer. J. Path. 1967, 51, 769
- FINEGOLD SM., WILL D., MURRAY JF. :
Aspergillosis : review and report of twelve cases.
Am. J. med. 1959, 27, 463-482
- FINLEY R., KIEFF E., THOMSON S. et coll :
Bronchial brushing in the diagnosis of pulmonary disease in patients at risk for opportunistic infection.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1974, 109, 379-383
- FRENKEL JK. :
Rôle of corticostéroïds as predisposing factors in fungal diseases.
Lab. Invest 1962, 11, 1192
- FORD S., BAKER RD., FRIEDMAN K. :
Cellular reactions and pathology in experimental disseminated aspergillosis.
J. Infect. Dis. 1968, 118, 370-376
- FORGANSMITH R., DARRELL JH. :
Amphotericin B pharmacokinetics and renal toxicity.
Brit. Med. J. 1974, 1, 224
- GEMEINHARDT, DEICKE P. :
Terminale diffuse lungen. Aspergillose durch Aspergillus fumigatus.
Mykosen 1965, 8, 45-53

- GENOE GA., MORELLO JA., FENNESSY JJ. :
The diagnosis of pulmonary aspergillosis by the bronchial brushing technique.
Radiology 1972, 102, 51-55
- GENTILINI M., GAXOTTE P. :
Aspergillose.
Encycl. Med. Chir. Paris, maladies infectieuses et parasitaires, 2, 1970, 8122 A¹⁰
- GENTILINI M., PINON JM, NIEL G. :
Immunoelctrodifusion sur membrane d'acétate de cellulose. Applications en parasitologie à propos des résultats préliminaires sur 600 essais.
Nouv. Presse Med. 1972, 1, 1493-1495
- GERBER JD., JONES RD :
Immunologie significance of aspergillin antigens of six species of aspergillus in the serodiagnosis of aspergillose.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1973, 108, 1124-1129
- GERCOVICH FG., RICHMAN SP., RODRIGUEZ V et coll. :
Successful control of systemic aspergillus niger infections in two patients with acute leukemia.
Cancer 1975, 36, 2271-2276
- GERNEZ-RIEUX CH., VOISIN C., WATTEL F., LEMORT J. :
Les formes latentes ou méconnues de l'aspergillose broncho-pulmonaire.
Rev. Prat. 1965, 5, 293-300
- GERNEZ-RIEUX CH., VOISIN C., AERTO C., WATTEL F., GASSELIN B.
Aspergillose expérimentale du cobaye. Etude dynamique du rôle des macrophages alvéolaires dans la défense des voies respiratoires après inhalation massive des spores d'A.fumigatus.
Rev. Tuberc. et Pneum. 1967, 31, 705
- GERNEZ-RIEUX CH., VOISIN C.
Problèmes actuels de l'aspergillose respiratoire.
Soc. Med. Hôp. Paris, 1968, 119, 773-784

- GERO S., SZEKELY J. :
Pulmonary maniliasis treated with aerosols.
Lancet 1958, 1, 1229-1230
- GUEHO E., CORNILLON J., BERNARD JP., TOURAINE R.
Les micromycètes de l'atmosphère lyonnaise.
Rev. Inst. Pasteur Lyon 1970, 3, 319-355
- GUEHO E., CORNILLON J., BERNARD JP., TOURAINE R.
Recherche sur les micromycètes de l'atmosphère lyonnaise.
A propos de l'allergie aux moisissures.
Rev. Franc. Allergol. 1972, 12, 3-20
- GREENMAN RL, GOODALL PT., KING D. :
Lung biopsy in immunocompromised host.
Am. J. Med. 1975, 59, 488-496
- HAMILTON K.A. :
Pulmonary disease manifestations of ankylosing spondylitis.
Ann. Intern. Med. 1949, 31, 216-227
- HART PD., RUSSELL E., REMINGTON JS. :
The compromised host and infection II - Deep fungal infection.
J. Infect. Dis. 1969, 120, 169-191
- HERMANS PE. :
Antifungal agents used for deep seated mycotic infections
Mayo. Clin. Proc. 1971, 52, 687-693
- HENDERSON AM. :
Allergic aspergillosis. Review of 32 cases.
Thorax 1968, 23, 501
- HOMMEL M., KIENTRONG T., BIDWELL DE. :
Technique immunoenzymatique (E.L.I.S.A.) appliquée au
diagnostic sérologique des candidoses et aspergilloses
humaines. Résultats préliminaires.
Nouv. Presse Med. 1976, 41, 2789-2791
- HORSFIELD K., NICHOLLS A., CUMMING G. et coll :
Treatment of pulmonary aspergillosis with di iodo hydro-
xyquinoléine.
Thorax 1977, 32, 250-253

- HUGUES WT., GROSIER JW., :
Thermophilic fungi in the mycoflora of man and environmental air.
Mycopath. Mycol. Appl. 1973, 49, 147-152
- HUNT WH., BRODERS AC., STINSON JC, CARABASI RJ.
Primary pulmonary aspergillosis with invasion of mediastinal contents and lymph nodes.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 83, 886
- HUTTER RVP, COLLINS HS. :
The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital.
Lab. Invest. 1962, 11, 1035-1045
- JESICTR M. :
Treatment of aspergillosis with emetine-Hydrochloride.
Scand. J. Resp. Dis? 1973, 54, 326-332
- JOYEUX R., RIOUX J., PAGES A., COLIN et coll. :
Aspergillose pariétale thoracique après mammectomie : guérison par amphotéricine B locale.
Montpellier Chir. 1968, 14, 483-487
- JUSTIN BESANCON L., EVEN R., PEQUIGNOT H et coll. :
Aspergillose généralisée.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 25, 1165-1173
- KENNEDY WPU., MALONE DN., BLYTH W. :
Necrotizing pulmonary aspergillosis.
Thorax, 1970, 25, 691-701
- KERNBAUM S., BASTIN R. :
Corticoïdes et fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles humains.
Nouv. Press. Med. 1974, 3, 2386-2390
- KHOO TK, SUGAI K., LEONG TK. :
Disseminated aspergillosis.
Am. J; Clin. Path. 1966, 45, 697-703
- KIEFFER G. :
Les pneumopathies aiguës mycosiques. A propos de 29 cas anatomo-cliniques.
Thèse Strasbourg 1973, n° 199

- KIEN TRUONG T. :
La réaction d'immunofluorescence appliquée au diagnostic immunologique de l'aspergillose pulmonaire.
Bull. Soc. Med. Hauteville 1972, 57
- KRICK JA., REMINGTON JS., :
Treatment of fungal infections
Arch. InterN. Med. 1975, 135, 344-346
- KRISTENSEN JE.;
Combined chemotherapy of pulmonary aspergillosis .
NonPublié.(Laboratoires Le Brun)
- KYRIAKIDES G.K. et coll. :
Immunologic monitoring and aspergillosis in renal transplant patients.
Amer. J. Surg. 1976, 31, 246-252
- LAHOURCADE M. :
Conception renouvelée de l'aspergillose humaine. I -
Les aspergilloses superficielles en nappe : l'aspergillose mucomembraneuse.
Path. Biol. 1962, 10, 1661-1666
- LAROCHE CL., GRIVAUX M., ETIENNE JP, DELAVIERRE PH., COQUET R.
PATTE D. :
Hémopathies malignes compliquées de mycoses.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 1205-1207
- LERER RI., MARTIN J.C. :
Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer.
Cancer, 1972, 27, 1211
- LEGATT PO, DE KRESTER DMH :
Aspergillus pneumonia in association with an aspergilloma.
Br. J. Dis. Chest. 1968, 62, 147-150
- LEVINE AS., SCHIMPF SC., GRAW R.G., and YOUNG R.C. :
Haematologic malignancies and other marrow failure states : progress in the management of complicating infections.
Semin. Hematol. 1974, 2, 141-202

- LIBSHITZ HI., ATKINSON GW., ISRAEL ML :
Pleural thickening as a manifestation of aspergillus superinfection.
Amer. J. Roentgenol, 1974, 120, 883-886

- Mc CORMICK WF., SCHOCHET SS., WEAVER PR, Ma CRARY JA :
Disseminated aspergillosis, aspergillus endophtalmitis, optic nerve infarction and carotid artery thrombosis.
Arch. Path. 1975, 99, 353-359

- MAGHOUB ES., EL HASSAN AM. :
Pulmonary aspergillösis caused by A.flavus.
Thorax, 1972, 27, 33

- MARSAC, MAYAUD C., CHATELET F., PRUDENT J., BUNODIERE M., COUCHOUCHA S., BRAGE D., BROCARD H. :
Apport de la biopsie pulmonaire chirurgicale d'urgence dans les pneumopathies extensives graves.
Rev. Fr. Mal. Resp. 1977, 2, 726-730

- MATTHAY RA., FARMER WC., OEDRO D. :
Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates.
Thorax, 1977, 32, 539-545

- MEDOFF G., KABAYASKI GS., KWAN CN. :
Potentiation of rifampin and 5 fluorocytosine as anti-fungal antibiotics by amphotéricin B.
Proc. Path. Acad. Sci USA 1972, 69, 196-199

- MERKOW LP et coll :
The pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis. An ultrastructural study of alveolar macrophages after phagocytosis of A.flavus spores in vivo.
Amer. J. Path. 1971, 62, 57-74

- MEYER RD, YOUNG LS; ARMSTRONG D. et coll :
Aspergillosis complicating neoplastic disease.
Am. J. Med. 1973, 54, 6-15

- MICHAUX JL, JACQUEMIN P., CORNU G. et coll. :
Use of miconazole for prevention of opportunistic fungal infections during treatment of hematological malignancies
Proc. Ray. Soc. Med. 1970, 70, suppl. 1, 32-33

- MIRSKY HS., CUTTNER J. :
Fungal infection in acute leukemia.
Cancer 1972, 30, 348-352
- MOHR AJ., Mc KOWN BA., MUCHMORE HG.;
Susceptibility of Aspergillus to steroids, amphotericin B
and nystatin.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1971, 103, 283
- MOLINA CL., CHEMINAT J.Cl., BRUN J., CONDAT P. :
L'aspergillose broncho-pulmonaire ou maladie de Hinson.
J. Franc. Med. Chir. Thorac. 1970, 24, 795-807
- MOURIQUAND G., MASSIA, WENGER G., ROCHET S. :
Sur un cas d'aspergillose pulmonaire primitive.
J. Med. Lyon 1943, 570, 589-595
- NEIMANN N., MANCIEUX M., VERT P. et coll. :
Aspergillose nodulaire chez une fillette de 2 ans.
Arch. Franc. Ped. 1965, 22, 833-838
- OKUDAIRA M., SCHWARZ J.;
Tracheo bronchopulmonary mycoses caused by opportunistic
fungi, with particular reference to aspergillus.
Lab. Invest. 1962, 11, 1053-1062
- ORIE NG., DE VRIES GA., KIKSTRA A.,
Growth of aspergillus in the human lung.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1960, 82, 649-662
- PASTEUR VALLERY-RADOT, GIROUD P. :
Sporomycose chez les pelleteurs de grain.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1928, 52, 1632
- PECORA D.V. :
Comparison of transtacheal aspiration with other methods
of determining bacterial flora of lower respiratory tract.
New. England. J. Med. 1963, 269, 703-
- PENA CE. :
Aspergillosis in handbuch der speziellen pathologischen
anatomie und histologie 3 Band - 5 Teil. I
The pathologic anatomy of Mycoses 1971, 762-831

- PENNINGTON JE. :
Successful treatment of aspergillus pneumonia in hemato-
logic neoplasia.
New. Engl. J. Med. 1976, 296, 426-427
- PENNINGTON JE. :
Aspergillus pneumonia in hematologic malignancy. Impro-
vement in diagnosis and therapy.
Arch. Int. Med. 1977, 137, 769-771
- PERDRIX A., PARAMELLE B., COULOMB M. :
Aggression fongique et pathologie bronchopulmonaire.
Cah. Med. Lyon. 1975, 51, 811-819
- PESLE G., WEILLE :
Kolmer quantitatif pour le diagnostic et la surveillance
des aspergilloses.
Presse Med. 1969, 77, 296
- PILLAY UKG, WILSON DM, TODD S., KARK RM.
Fungus infection in steroid treated sustemic lupus erythe-
matosus.
JAMA 1968, 205, 261-265
- PRASHANT KR., SIMON DB. et coll :
Strantium 87 lung scans in pulmonary aspergillosis.
Am. J. Roentgenol. 1977, 129, 879-882
- PROCKNOW JJ. :
Treatment of opportunistic fungal infection.
Lab. Invest. 1962, 11, 1217-1280
- PRYSTOWSKY SD, VOGELSTEIN B., ETTINGER DS et coll :
Invasive asperfillosis.
New. Engl. J. Med. 1976, 295, 655-658
- PURI S., FACTOR SM, FARMER P.; S.
Sclerosing mediastinis presumed to be due to primary as-
pergillosis.
N.Y. St J. Med. 1977, 77, 1774-1777
- RANFAING J., NOIR J., GALLINET E., PRENAT C., LEDOUX A.
Aspergilloses aiguës dans un service de pneumologie. Pro-
blèmes diagnostiques et thérapeutiques.
J. Med. Strasbourg 1976, 7, 225-234

- RAPER KB, FENNEL D.I. :
The *genus* aspergillus,
Krieger Publ. New York 1973
- RAU EM, TIDDEN EB., KOENING VL :
Partial purification and characterization of the endo-
toxin from *A.fumigatus*.
Mycopath. Mycol. Appl. 1961, 15, 325-344
- RIBNER B., KEUSCH GT., HANNA BA, PERLOFF M. :
Combination amphotericin B - Rifampin therapy for pulmo-
nary aspergillosis in a leukemic patient.
Chest, 1976, 70, 681-683
- RIFKIND D., MARCHIORO TL, SCHNECK SA., HILL RB. :
Systemic fungal infections complicating renal transplan-
tation an immunosuppressive therapy.
Amer. J. Med. 1967, 43, 28-38
- RILEY OJ. et coll :
Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Evidence of limi-
ted tissue invasion.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1975, 111, 232-236
- ROEGEL E., BURGHARD G. et coll :
Notre expérience de l'aspergillose respiratoire (aspects
cliniques et thérapeutiques; incidence actuelle de l'as-
pergillose pulmonaire primitive : évolution spontanée con-
frontée aux possibilités chirurgicales).
Poumon et Coeur 1971, 27, 877
- ROEGEL E., BATZENSCHLAGER A., BORREL D. et coll :
Les aspergilloses pneumoniques. A propos de 5 observations
anatomo-cliniques.
Poumon et Coeur, 1975, 31, 11-23
- ROEGEL E., PARINI JP, PAULI G. :
Les aspergilloses pulmonaires pneumoniques ou invasives.
J. Med. Strasbourg 1976, 7, 215-218
- ROSE HD :
Mechanical control of hospital ventilation and aspergillus
infections.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1972, 105, 306-307

- ROSENOW EC., STRINMLAN CV, MUHM JR., FERGUSON RH; :
Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis.
Mayo Clin. Proc. 1977, 52, 641-649
- SANDHU DK, SANDHU RS, DAMODARAN VN, RANDHAWA HS :
Effect of cortisone on bronchopulmonary aspergillosis in
mice exposed to spores of various aspergillus species.
Sabauraudia 1970, 8, 32-38
- SAYLE BA., LANG PA, GREEN WO., BASWARTH WC., GREGORY R. :
Cushing's syndrome due to islet cell carcinoma of the
pancreas. Report of two cases : one with elevated 5 HIA
and complicate by aspergillosis.
Ann. Intern. Med. 1965, 63, 58-68
- SCHAEFER JC, YU B., ARMSTRONG D. :
An aspergillus immunodiffusion test in the early diagnosis
of aspergillosis in adult leukemia patients.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1976, 113, 325-329
- SCHOEPPF G. et coll :
Surinfection aspergillaire aiguë d'un poumon détruit par
une tuberculose ancienne.
J. Franc. Med. Chir. Thorac. 1971, 25, 459-465
- SEABURY JH, SAMUELS M :
The pathogenic spectrum of aspergillosis.
AM. J. Clin. Path. 1963, 40, 21-33
- SEGRETAİN G., DROUHET E., MARIAT F. :
Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.
Paris Maloine, 1974.
- SENET JM, BRISSET C. :
The diagnosis of aspergillosis by passive hemagglutination.
Biomedecine, 1973, 19, 365-368
- SHANKLIN DR. :
Pulmonary mucormycosis complicating cushing's syndrome.
A.M.A. Arch. Path. 1959, 68/268, 311-316
- SIDRANSKY H., FRIEDMAN L. :
The effect of cortisone and antibiotic agents on experi-
mental pulmonary aspergillosis.
Amer. J. Path. 1959, 35, 169-183

- SIDRANSKY H., PEARL MA :
Pulmonary fungus infections associated with steroids
and antibiotic therapy.
Dis. Chest. 1961, 39, 630
- SIDRANSKY H., VERNEY E. :
Experimental aspergillosis.
Lab. Invest. 1962, 1172-1173
- SIDRANSKY H., VERNEY E., BEEDE H. :
Experimental pulmonary aspergillosis.
Arch. Path. (Chicago) 1965, 79, 299
- SPENCER H. :
Pathology of the lung.
2e Ed. 1968, Pergamon Press 1106 p.
- STEER PL, MARKS MI, KLITE PD, EICHKOFF TC :
5 fluorocytosine : an oral antifungal compound. A report
of clinical and laboratory experience.
Ann. Intern. Med. 1972, 76, 15-22
- STILLE W., HELM E., KILP W. :
Treatment of fungal infections with miconazole.
Proc. Ray. Soc. Med. 1977, 70, suppl. 1, 40-42
- TILDEN EB, HATTON EH; FREEMAN D. et coll.
Préparation and properties of the endotoxin of A.fumigatus
and A.flavus.
Mycopath. Mycol. Appl. 1961, 15, 325-344
- TOIGO A. :
Pulmonary aspergillosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1960, 81, 392-396
- TOURAINÉ JL, REVILLARD JP, TRAEGER J. :
Biologie de l'infection listérienne. Influence de l'immu-
nodépression.
Nouv. Presse Med. 1972, 1, 2827-2832
- TOURAINÉ R., BONNAMOUR CH., VIGNON G. :
Fibrose pulmonaire apicale extensive compliquant une spon-
dylarthrite ankylosante (2 cas)
Nouv. Presse Med. 1977, 6, 2319-2322

- TOYAMA WM, REYES CN, LAWTON BR, SAUTTER RP.
Open lung biopsy in infants and children.
Arch. Surg. 1971, 103, 195-198
- TURNER KJ, HACHSEAW R., PAPADIMITRIOU J., PERROTT J. :
The pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis
in normal and cortisone treated rats.
J. Path. 1976, 118, 65-73
- VANDEVELDE AG., MAUCERI A.A., JOHNSON JE. :
5 fluorocytosine in the treatment of mycotic infections.
Ann. Intern. Med. 1972, 77, 43-51
- VEDDER J.S., SCHORR WF. :
Primary disseminated pulmonary aspergillosis with metas-
tatic skin nodules.
JAMA, 1969, 209, 1191-1195
- VILDE J.L? :
Physiopathologie des infections au cours des traitements
immunosuppresseurs.
Path. Biol. 1976, 24, 133-139
- VOISIN C., WATTEL F., WALLAERT C. :
Mycoses bronchopulmonaires.
Encyclo. Med. Chir. Paris, Poumon, 3, 1970, 6003 J 10
- WAHNER HW., HEPPER NGG., ANDERSEN HA., WEED LA. :
Pulmonary aspergillosis.
Ann. Intern. Med. 1963, 58, 472-485
- WEMEAU J., ROBERT PH., LE MONIES de SAYAZAN H. et coll. :
Les mycoses pulmonaires diffuses (à propos de 2 cas d'as-
pergillose et 2 cas de candidose).
Lille Med. 1977, 22, 209-217
- WILLIAMS DM, KRICK JA., REMINGTON JS. :
Pulmonary infection in the compromised host.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1976, 114, 359-394
- WOHRLE R., GUERIN J.C., KALB JC. :
Etat actuel du traitement médical des aspergilloses pul-
monaires et pleurales.
Bull. Soc. Med. Hauteville 1972

- YOUNG RC., VOGEL CL, DE VITA VT. :
Aspergillus lobar pneumonia.
JAMA 1969, 208, 1156-1162
- YOUNG RC., BENNETT JE., VOGEL CL, CARBONE PP., DE VITA VT. :
Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients.
Medicine, 1970, 49, 147-173
- YOUNG RC., BENNETT JE. :
Invasive aspergillosis, absence of detectable antibody
response.
Amer. Rev.Resp. Dis. 1971, 104, 710-716
- YOUNG RC., JENNING A., BENNETT J.E.
Species identification of invasive aspergillosis in man.
Am. J. Clin. Path. 1972, 58, 554-557
- YOUNG RC., BENNETT JE, GEELHOED GW., LEVONE AS. :
Fungemia with compromised host resistance, A study of
70 cases.
Ann. Intern Med. 1974, 80, 605-612
- ZIMMERMAN RA., MILLER WT :
Pulmonary aspergillosis.
Amer. J. Roentgenol. 1970, 109, 505-515

S O M M A I R E

- - - - -

CHAPITRE I - <u>INTRODUCTION</u>	p. 1
1°/ Rappel mycologique	
2°/ Classification actuelle de l'aspergillose respiratoire	
3°/ Définition et synonymes de l'aspergillose invasive.	
CHAPITRE II - <u>EXPOSE DES OBSERVATIONS</u>	p. 6
1°/ 4 cas d'aspergillose invasive rencontrés en pneumologie	
2°/ 6 cas d'aspergillose invasive rencontrés en hématologie.	
CHAPITRE III - <u>LES FACTEURS FAVORISANTS</u>	p. 29
1°/ Le terrain de survenue	
2°/ Discussion pathogénique	
CHAPITRE IV - <u>CLINIQUE ET RADIOLOGIE</u>	p. 38
1°/ Les formes pulmonaires aiguës	
2°/ La forme chronique progressive	
3°/ Les atteintes des autres organes	
4°/ Une forme évolutive suraiguë	
5°/ Les aspects radiologiques	
CHAPITRE V - <u>ETUDE BIOLOGIQUE</u>	p. 48
1°/ Variation des leucocytes circulants	
2°/ Etude mycologique	
3°/ Etude sérologique	
CHAPITRE VI - <u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE</u>	p. 58
1°/ Les méthodes	
2°/ L'étude de nos observations	
3°/ Essai de classification anatomique	

CHAPITRE VII - INDIVIDUALITE DES ASPERGILLOSES INVA-
SIVE ET FORMES INTERMEDIAIRES..... p.64

CHAPITRE VIII - NECESSITE D'UN DIAGNOSTIC PRECOCE
ET SES MOYENS.....p.68

CHAPITRE IX - TRAITEMENT ET PREVENTION..... p.72 Bis

- 1°/ La chirurgie
- 2°/ Les antifongiques
- 3°/ En pratique
- 4°/ La prévention

CONCLUSIONS..... p. 82

BIBLIOGRAPHIE..... p. 84

